FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Année 1965 N° 79

THÈSE

présentée pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

par

Jean-Marie GIGONNET
Né à Pindray (Vienne) le 5 Mai 1935
Interne des Hôpitaux de Strasbourg

A PROPOS D'UNE OBSERVATION D'IDIOTIE AMAUROTIQUE INFANTILE AVEC ATTEINTE VISCERALE

Président : M. R. SACREZ, Professeur

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Année 1965 N° 79

THÈSE

présentée pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

par

Jean-Marie GIGONNET

Né à Pindray (Vienne) le 5 Mai 1935

Interne des Hôpitaux de Strasbourg

A PROPOS D'UNE OBSERVATION D'IDIOTIE AMAUROTIQUE INFANTILE AVEC ATTEINTE VISCERALE

Président : M. R. SACREZ, Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

Doyen	MM.	FONTAINE
Doyen honoraire		CALLOT
Assesseur		CALLOT

PROFESSEURS TITULAIRES

Anatomie	MM.	N...
Anatomie Pathologique		LE GAL
Biologie Médicale		KLEIN
Chimie Biologique		MANDEL
Embryologie		CLAVERT
Histologie		ARON CL.
Hématologie		WAITZ
Hygiène et Bactériologie		TULASNE
Médecine Légale et Médecine Sociale		CHAUMONT
Parasitologie et Médecine Tropicale		CALLOT
Pharmacologie et Médecine Expérimentale		SCHMID
Physiologie		KAYSER
Physiologie Appliquée		METZ
Physique Biologique		N...
Clinique Chirurgicale A		FONTAINE
Clinique Chirurgicale B		WEISS
Clinique Médicale A		WARTER
Clinique Médicale B		STAHL
Clinique Dermatologique		BASSET
Clinique de Pédiatrie et Puériculture		SACREZ
Clinique Neurologique		THIEBAUT
Clinique Gynécologique et Obstétricale		BURGER
Clinique Ophtalmologique		NORDMANN
Clinique Oto-Rhino-Laryngologique		GREINER
Chaire de Clinique de Pneumo-Phtisiologie		OUDET
Clinique Psychiatrique		KAMMERER
Pathologie Chirurgicale		JUNG
Chaire d'Electro-Radiologie		GROS
Pathologie Expérimentale		STEPHAN
Chaire de Thérapeutique		METZGER
Stomatologie		VEDRINE
Hydrologie		N...

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Clinique Ophtalmologique	MM.	BRONNER
Hématologie		MAYER G.
Pathologie Nerveuse et Electroencéphalographie		ROHMER Fr.
Maladies Infectieuses		THIODET
Physiologie		MARX
Histologie		MARESCAUX

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie	MM.	WINCKLER
Hygiène et Bactériologie		MINCK
Biologie Médicale		KARLI
Anatomie Pathologique		BATZENSCHLAGER
Anatomie Normale		KORITKE
Clinique Gynécologique et Obstétricale		GANDAR

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM. APROSIO	MM. GRENIER	MM. MULLER P.
BOCKEL	ISCH	PHILIPPE
BOLLACK	ISRAEL	SCHAFF
BURGHARD	JAHN	SCHNEEGANS
CHAMBON	JUIF	SCHWARTZ
CHAMBRON	KELLER B.	SCHVINGT
DORNER	KIENY	SIBILLY
EBTINGER	KIRN	WARTER P.
FINCKER	LAVILLAUREIX	WEILL J. P.
FRANK P.	LEVY J. M.	WITZ
	MANTZ	

AGREGES

MM. CHAMPY, FRANK, KLOTZ, MARCOUX, MEHL

AGREGES LIBRES

MM. BEYER	MM. KUHLMANN D.
BUCK	KUNTZMANN
FORSTER	MULLER J. N.
HOLLENDER	VOEGTLIN

DIRECTEUR DE L'INSTITUT DENTAIRE

M. VEDRINE

CHARGES D'UN COURS D'ENSEIGNEMENT COMPLEMENTAIRE

MM. MATHIS, MOISE, MUGLER A., SINGER, TISSIER, Mme MAYER

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ARON M.
BARRE
BENOIT
HANNS
REDSLOB
ROHMER
ROEDERER
VAUCHER
VINTEMBERGER

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ni les approuver, ni les improuver.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Etre suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

A notre Maître et Président de Thèse

Monsieur le Professeur R. SACREZ
Directeur de la Clinique de Pédiatrie et Puériculture

Nous lui devons notre orientation de pédiatre. Il nous a toujours encouragé, conseillé et jugé avec une paternelle bienveillance.

Nous aimerions qu'il trouve dans ce modeste travail l'empreinte de son enseignement concis et le témoignage de notre déférente gratitude.

Aux Membres de notre Jury de Thèse

Monsieur le Professeur Agrégé G. BURGHARD

Il a d'abord été pour nous un médecin ferme et compréhensif. Par la suite il nous a dispensé un enseignement clair et méthodique et a accepté de nous juger avec une égale simplicité.
Qu'il veuille bien trouver ici un modeste gage de notre reconnaissance.

Monsieur le Professeur Agrégé J. G. JUIF

Il a inspiré ce travail, nous a guidé dans son élaboration avec une sûreté, une sérénité et une compréhension souriante que n'ont jamais entamées nos hésitations et nos impatiences.
Nous le lui dédions en remerciement.

Monsieur le Professeur Agrégé J. M. LEVY

Au premier contact il nous a montré qu'en médecine infantile un faible espoir peut ouvrir la porte au succès thérapeutique.
Notre carrière en restera marquée et nous lui en sommes infiniment reconnaissant.

A Monsieur le Professeur J. THIODET

Au cours d'un trimestre passé sous son autorité affable, il nous a révélé mille aspects méconnus de la médecine et de son histoire, sous l'apparence d'un conte familier.
Nous l'en remercions vivement.

A Monsieur le Docteur J. GRUNER

Sans sa grande compétence, son enthousiasme et ses conseils nous n'aurions pu mener à bien ce travail.
Nous le prions de trouver ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Agrégé METAIS

Il nous a toujours accueilli avec bienveillance et nous a fourni les compléments indispensables à notre observation.
Nous le prions d'accepter nos plus vifs remerciements.

Nos plus sincères remerciements vont

à Monsieur le Docteur A. PORTE

dont les conseils nous furent précieux.

à Madame LEHMANN
à Monsieur le Docteur M. LEVY
à Monsieur le Docteur A. ROTH

que nous n'avons jamais sollicités en vain.

à Mademoiselle BAEHL
à Mademoiselle SCHAUER

dont les compétences techniques n'ont d'égal que l'accueil souriant.

Aux infirmières du service

qui ont accepté bien volontiers le surcroît de travail que nous leur avons parfois demandé.

INTRODUCTION

Les idioties amaurotiques infantiles sont des affections métaboliques d'origine génétique : l'accumulation de gangliosides dans les cellules nerveuses en constitue le trouble essentiel.

La nature chimique de ces substances apparente les idioties amaurotiques infantiles aux sphingolipidoses neuroviscérales : maladie de Niemann-Pick, maladie de Gaucher et leucodystrophie métachromatique.

Les descriptions classiques admettent qu'au contraire de ces dernières affections, les idioties amaurotiques infantiles sont le résultat d'un trouble métabolique strictement localisé au système nerveux.

Cette conception est aujourd'hui battue en brèche. Quelques observations mentionnent une atteinte viscérale, la microscopie électronique et la biochimie permettent d'en préciser les caractères et d'introduire de nouvelles lignes de partage entre les différentes formes d'idiotie amaurotique.

Nous avons eu l'occasion de suivre l'évolution clinique et biologique d'une idiotie amaurotique infantile précoce avec atteinte viscérale : le diagnostic a été confirmé et les lésions viscérales ont été étudiées au moyen de prélèvements biopsiques examinés au microscope électronique.

Après avoir introduit notre exposé par quelques notions sur la biochimie des gangliosides normaux, nous décrirons les idioties amaurotiques infantiles sans atteinte viscérale en commençant par la maladie de Tay-Sachs, la plus fréquente et la mieux étudiée ; c'est par rapport à elle que se définissent les autres formes. Puis nous relaterons notre observation, en rapprocherons les cas voisins décrits dans la littérature, discuterons brièvement ses particularités et les problèmes posés par la surcharge viscérale et certaines anomalies enzymatiques. Enfin nous envisagerons de manière succincte les rapports des idioties amaurotiques infantiles avec l'idiotie amaurotique juvénile et le gargoylisme.

RAPPEL HISTORIQUE SUR LES IDIOTIES AMAUROTIQUES ET LES LIPIDOSES NEURO-VISCERALES

En 1881 W. Tay décrit chez un enfant de douze mois un aspect ophtalmoscopique particulier de la macula. Il observe en effet une tache rouge cerise bilatérale et symétrique entourée d'un halo blanchâtre. Il note l'apparition d'une atrophie optique quelques semaines plus tard, l'absence d'éveil psycho-moteur et l'affaiblissement progressif de l'enfant. En 1884 il rapporte deux autres cas dans la même famille.

Des observations cliniques précisent peu après la symptomatologie de cette curieuse affection (Knapp 1885, Wadsworth 1887) dont le pronostic est toujours fatal tandis que Sachs (1887) mène à bien la première étude anatomique du cerveau et insiste sur l'arrêt du développement cérébral. En 1896 il crée le terme d'« idiotie amaurotique familiale ». La maladie de Tay-Sachs est née : c'est Higier qui la baptise ainsi en 1901 en décrivant trois observations sous le titre : « Idiotie familiale avec paralysie et amaurose de Tay-Sachs ».

L'histoire de l'idiotie amaurotique juvénile commence peu après, en 1903, avec la description de Batten qui ne manque pas de rapprocher ses constatations ophtalmoscopiques de celle de Tay. L'année suivante Mayou décrit des faits semblables chez trois enfants issus de parents consanguins. En 1905 Vogt rapporte indépendamment une observation familiale et établit la relation avec l'idiotie amaurotique infantile. Spielmeyer décrit les lésions histologiques cérébrales de cette nouvelle entité la même année.

En 1914, Bielschowsky définit la forme infantile tardive et insiste sur l'atrophie cérébelleuse qui, pour lui, en est le support anatomique.

Par la suite on individualise deux nouveaux types cliniques ; celui de l'adulte (Kufs 1925) et celui du nouveau-né (Norman 1941).

Le cadre des idioties amaurotiques ainsi complété comprend cinq formes : congénitale (Norman), infantile précoce (maladie de Tay-Sachs), infantile tardive (Bielschowsky), juvénile (Batten-Spielmeyer-Vogt), adulte (Kufs).

Parallèlement naît et prend forme le cadre des « maladies du métabolisme lipidien ». La thèse de Gaucher sur l'« épithélioma primitif de la rate » date de 1882, l'observation princeps de Niemann de 1914, le mémoire de Pick qui individualise la maladie qui porte son nom de 1924.

De 1920 à 1935, les travaux sont nombreux. Les descriptions cliniques de Marinesco, de Van Bogaert, les travaux anatomiques des écoles hongroise (C. Schaffer), allemande (Bielschowsky) aboutissent à une connaissance plus précise des idioties amaurotiques. En même temps le tableau neuropathologique des « maladies du métabolisme lipidien » s'édifie peu à peu. Woringer et Oberling (1927) décrivent la forme neurologique de la maladie de Gaucher du nourrisson et attirent l'attention sur la surcharge neuronale. Bielschowsky (1928) rapproche les lésions nerveuses de la maladie de Niemann-Pick de celles de l'idiotie amaurotique. Les maladies de Tay-Sachs et de Niemann-Pick sont considérées tantôt comme distinctes (Schaffer), tantôt comme les manifestations diverses d'un même désordre métabolique (Pick, Bielschowsky, Sachs).

Les confrontations anatomiques sont fructueuses et aboutissent à la notion de lipidoses cérébrales. Dès cette époque, en effet, les études histochimiques font attribuer la surcharge neuronale à des produits « lipoïdes ». L'ère biochimique s'ouvre avec les découvertes fondamentales de Klenk qui identifie la sphingomyéline dans les viscères de sujets atteints de maladie de Niemann-Pick en 1934. En 1942 il isole les substances responsables de la surcharge neuronale de la maladie de Tay-Sachs et les nomme « gangliosides ». Aghion (1934) et Halliday (1940) découvrent un excès en cérébrosides dans la rate des gauchériens. Les lipides accumulés dans ces diverses affections contiennent tous une molécule de sphingosine et sont appelés pour cette raison sphingolipides (Carter 1957).

Dès 1934, Van Bogaert avait rapproché la maladie de Tays-Sachs d'une autre maladie dégénérative du système nerveux : la leucodystrophie métachromatique. En mettant en évidence un excès d'esters de cérébrosides (sulfatides) dans le système nerveux des malades atteints de leucodystrophie, Jatzkewitz (1960) puis Svennerholm (1960) ont permis d'intégrer cette maladie au cadre des sphingolipidoses cérébrales.

La parenté entre les idioties amaurotiques et le gargoylisme, dont le trouble métabolique essentiel est la surcharge des viscères par des mucopolysaccharides acides, est une notion plus récente. Cependant dès 1929 Tuthill avait décrit l'anatomie du système nerveux central d'un malade de G. Hürler sous le titre « Idiotie amaurotique juvénile ». Jervis (1942) rapproche cette dernière du gargoylisme à propos d'une observation familiale. Brante (1952) et Klenk (1957) mettent en évidence un excès de gangliosides dans le cerveau des sujets atteints de gargoylisme et les études les plus récentes confirment l'importance de ces constatations.

PREMIÈRE PARTIE

QUELQUES NOTIONS SUR LES GANGLIOSIDES DU CERVEAU ET DES VISCERES CHEZ LE SUJET NORMAL

Les gangliosides sont des glycosphingolipides contenant de l'acide N-acétyl-neuraminique, solubles dans l'eau et les solvants organiques. Ce sont des constituants essentiels du tissu cérébral normal, mais ils sont aussi présents dans la rate et le foie. Leur structure est connue depuis peu, grâce aux travaux de Klenk et Gielen, Kuhn et Wiegandt, Bogoch, Gatt et Berman, Svennerholm, Dain et Coll.

Svennerholm (155) a publié en 1964 une revue d'ensemble sur ces composés à laquelle nous empruntons beaucoup pour la rédaction de ce chapitre. Nous emploierons sa nomenclature très explicite et de plus en plus utilisée.

1) *Les gangliosides du système nerveux*

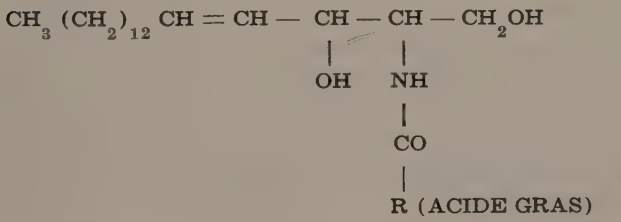
a) *Isolement des gangliosides du cerveau.*

L'isolement des gangliosides du cerveau a d'abord été obtenu par extraction sélective au moyen de solvants organiques (Klenk). Le procédé le plus utilisé actuellement consiste à extraire les lipides cérébraux par un mélange chloroforme-méthanol et à isoler ensuite les gangliosides par dialyse en phase aqueuse (méthode de Folch-Pi). On peut alors réaliser la séparation électrophorétique de plusieurs gangliosides, en dénombrer et identifier les constituants et préciser les rapports moléculaires de ces derniers.

b) *Structure.*

Elle répond à la formule générale céramide-chaîne hexoside-acide N-acétyl-neuraminique.

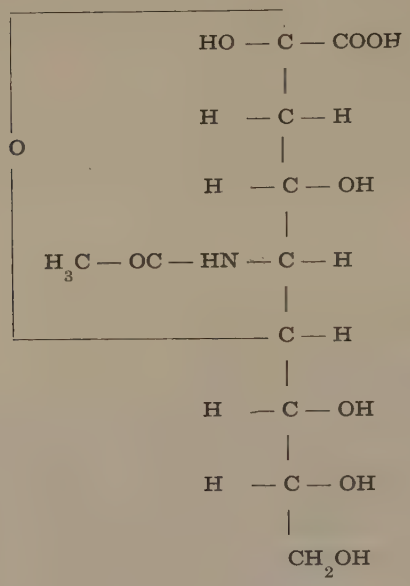
La sphingosine est un amino-alcool à longue chaîne fixée à un acide gras par une liaison acide-amine : le céramide ainsi obtenu a la formule générale suivante, commune à tous les sphingolipides :



L'acide stéarique représente 80 à 90 % des acides gras contenus dans les gangliosides du cerveau humain.

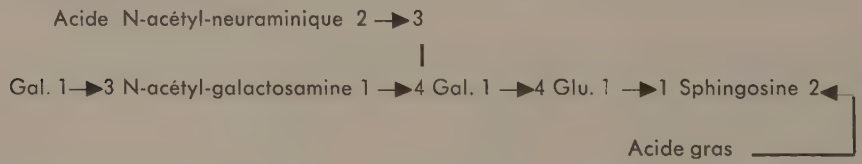
Le céramide est lié à une chaîne d'hexosides parmi lesquels on a pu isoler une hexosamine (D-galactosamine) du glucose et du galactose.

Le composé le plus caractéristique des gangliosides est un acide sialique, l'acide N-acétyl-neuraminique dont la formule est figurée ci-dessous :



Les gangliosides du cerveau n'ont pas tous la même composition. Il est possible de différencier par l'électrophorèse quatre composés principaux, l'un à migration rapide et trois autres à migration lente dont la structure est plus complexe (Svennerholm 155, Johnson et Coll. 77, Kuhn 102).

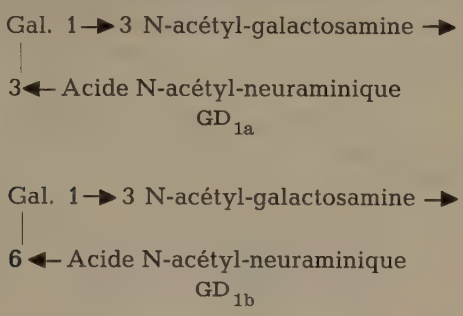
Le plus simple de ces composés (appelé GM_1 par Svennerholm) a la structure suivante :



(Formule proposée par Kuhn et Wiegandt : les chiffres correspondent à la position du carbone de liaison).

Dans cette formule la seule molécule sialique présente est liée au C_3 du galactose compris dans la partie lactose de la chaîne hydrocarbonée.

Les disialogangliosides contiennent une seconde molécule d'acide sialique fixée au C_3 (ganglioside GD_1) ou au C_6 (ganglioside GD_1) de la molécule de galactose située en position terminale :



Le trisialoganglioside (GT_1) contient deux molécules supplémentaires d'acide sialique liées au C_3 et au C_6 du même galactose. Sous l'action de la sialidase (enzyme isolé du vibrion cholérique et de différents virus) les gangliosides GT_1 GD_{1a} et GD_{1b} sont transformés en GM_1 par libération d'acide sialique. GM_1 serait résistant à l'action de l'enzyme en raison de sa configuration stéréochimique (Svennerholm 155). GD_{1a} représente environ 60 % des gangliosides totaux, GM_1 25 %. Tous ces composés contiennent une chaîne tétrahexoside, soit deux molécules de galactose pour une molécule de glucose et une molécule de galactosamine.

D'autres gangliosides ont été isolés du tissu cérébral en faible quantité et analysés : deux monosialogangliosides, l'un à chaîne trihexoside (glucose-galactose-hexosamine) ne comportant pas de galactose terminal (GM_2), l'autre sans hexosamine ne comprenant que la molécule de lactose (GM_3).

Leur migration électrophorétique est plus rapide que celle de GM_1. Enfin Kuhn et Wiegandt ont mis en évidence un composé plus complexe que GT_1.

c) *Métabolisme.*

On ignore presque tout de la synthèse des gangliosides, des enzymes qui la commandent, du lieu où elle s'effectue. L'incorporation du glucose marqué semble se faire à vitesse égale dans les différents composés (Suzuki-Korey 151).

Les voies de dégradation des gangliosides sont aussi mal connues. Korey et Stein (96) ont mis en évidence dans le tissu cérébral « un système gangliosidase » capable d'hydrolyser les gangliosides du tissu cérébral mais on ignore les éléments qui le composent et les réactions dans lesquelles il est impliqué.

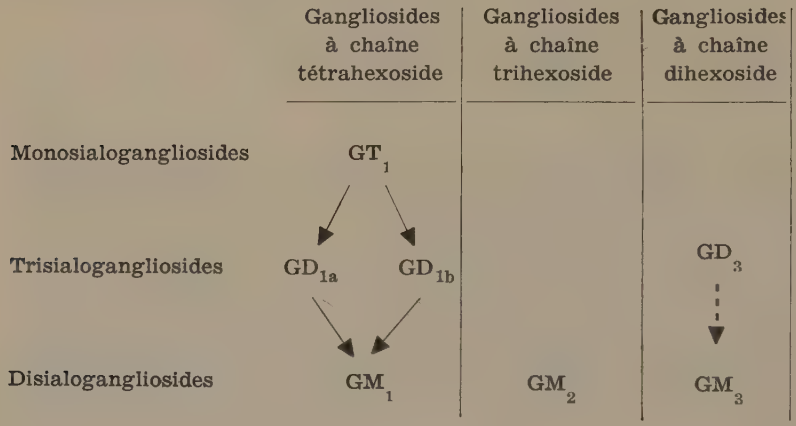
d) *Détermination quantitative.*

La déterminaiton quantitative des gangliosides totaux du tissu cérébral se fait indirectement par le dosage de l'acide N-acétyl-neuraminique ou de l'hexosamine contenue dans les lipides.

2) *Les gangliosides des viscères*

Des gangliosides ont été isolés en faible quantité du foie et de la rate : le composé le plus important est GM_3. Un disialoganglioside (GD_3) contenant deux hexoses (glucose-galactose) y serait également présent (Svennerholm 64) et pourrait se transformer en GM_3 par libération d'acide sialique.

En conclusion on peut distinguer les gangliosides actuellement bien identifiés en trois familles suivant le nombre de molécules d'hexoses ou d'acide sialique :



(D'après Svennerholm)

DEUXIÈME PARTIE

LES IDIOTIES AMAUROTIQUES INFANTILES SANS ATTEINTE VISCERALE

CHAPITRE I

LE TABLEAU HABITUEL DE LA MALADIE DE TAY-SACHS

A) *LA SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE*

Les principaux signes de l'affection sont bien décrits dès les premières observations publiées : affaiblissement musculaire et hypotonie, retard du développement, apathie (Tay 156, 157, Knapp et Wadsworth 176), amaurose (Wadsworth) hyperacousie (Sachs 134, Kingdon 81). La tache rouge et l'évolution rapidement fatale sont notées par tous les auteurs.

I) *Les premiers signes*

Les premiers signes apparaissent dans la grande majorité des cas aux environs du sixième mois. Peut-être le début réel de l'affection est-il plus précoce mais l'inquiétude de la mère ne commence-t-elle à se manifester qu'à ce moment (Aronson, 6). Des mères averties par l'expérience d'un premier enfant malade ont remarqué le comportement anormal d'un second dès les premières semaines de la vie (Van Bogaert 26, Aronson 6, Korey 93).

Habituellement, les parents s'inquiètent de l'indifférence, du manque d'intérêt de leur enfant pour son entourage, de son affaiblissement musculaire progressif ou d'un retard dans ses acquisitions motrices (maintien de la tête, station assise). Assez fréquemment, des mouvements anormaux de la tête, des membres, des yeux, voire des convulsions généralisées inaugurent la symptomatologie. Plus rarement le retard de croissance, la baisse de l'acuité visuelle ou des troubles du comportement (irritabilité, insomnie) incitent la famille à consulter. Dans la presque totalité des observations l'interrogatoire permet de retrouver une hyperacousie précoce qui n'avait pas inquiété les parents (Kanof et Aronson 78). Si la symptomatologie a attiré l'attention de la famille dès les premiers mois, l'examen clinique est très pauvre, mais l'examen ophtalmoscopique permet à lui seul d'orienter le diagnostic.

C'est au cours du second semestre de la vie que se confirment le retard, puis la régression psychiques. Le tableau neurologique progresse et l'amaurose devient évidente.

2) *La régression psychique*

A la phase de stagnation succède la perte des acquisitions psychomotrices antérieures. L'enfant devient tout à fait indifférent à son entourage, à ses jouets, sourit de plus en plus rarement, sombre dans la torpeur ; son faciès paraît blafard, boursouflé, inexpressif (Bamatter 13). Dès la fin de la première année le petit malade a perdu toute relation affective, toute initiative motrice.

3) *Les signes neurologiques*

La sémiologie clinique a été bien étudiée par Marinesco et Radovici (112), Van Bogaert (26) et complétée par Aronson et Kanof (78). L'hypotonie, l'affaiblissement musculaire, l'appauvrissement de l'activité volontaire du début conduisent progressivement à l'installation d'une quadriplégie avec hyperréflectivité. Sur ce fond de quadriplégie, commun à toutes les observations, se greffent des phénomènes toniques qui aboutissent parfois à la rigidité décérébrée (Marinesco 112). L'attitude en opisthotonos avec hyperextension des membres inférieurs, adduction-hyperpronation des membres supérieurs survient sous forme de véritables accès toniques déclenchés par des excitations cutanées ou auditives (Van Bogaert 28) qui peuvent provoquer apnée et cyanose (Descamps et Van Bogaert 43, Puech 127) : l'hyperacousie est alors à son maximum. Les attaques toniques ont tendance à se transformer en attitude spontanée permanente. Ces phénomènes de décérébration provoquent la libération d'une activité réflexe anormale : réflexes d'automatisme médullaire, réflexes toniques profonds cervicaux, réflexes toniques labyrinthiques (Marinesco 112) réapparition du réflexe de Moro, de la réaction du lift, du réflexe de Landau (Van Bogaert 26). A cette activité réflexe s'associent fréquemment des automatismes primitifs spontanés ou déclenchés par des stimulations cutanées. Ce sont des mouvements lents des extrémités, de rotation de la tête, de circumduction des globes oculaires, de succion, d'élévation des cils et des paupières. Ces mouvements, comme les plaintes faibles qui les accompagnent, sont souvent rythmiques (Marinesco) et synchrones (Van Bogaert). L'excitation de l'éminence hypothénar et de la plante du pied peut provoquer les « réflexes palmaire ou plantaire de relâchement » décrits par Van Bogaert (26).

Mais ce n'est qu'inconstamment que toutes les manifestations de la décérébration se trouvent rassemblées chez le même malade. Chez d'autres on assiste seulement à la disparition progressive de tout mouvement volontaire, toute activité réflexe, toute réponse aux incitations.

La phase terminale est atteinte en moyenne après deux ans d'évolution. Le sujet n'a plus qu'une existence végétative, présente des troubles de la déglutition et un encombrement permanent des voies aériennes. L'évacuation vésicale et rectale ne se fait plus spontanément, des troubles trophiques apparaissent. Les enfants doivent alors leur survie à l'antibiothérapie et à une surveillance minutieuse (Kanof 79, Crocker 40).

Les crises convulsives sont fréquentes, apparaissent parfois très précocement, elles sont plus souvent tardives. Elles surviennent sous forme de secousses myocloniques provoquées par les bruits (Berard-Badier 20, Korey 93) ou de crises généralisées.

4) *L'évolution morphologique*

A cette évolution neuro-psychique se superpose une évolution morphologique, précisée par les travaux de Kanof et Aronson (78). Ces auteurs l'ont divisée en trois stades. Pendant la première période limitée aux quatorze premiers mois d'évolution le retard staturo-pondéral apparaît, l'augmentation du périmètre crânien est inférieure à la normale. Ce dernier correspondant au petit volume des hémisphères cérébraux mis en évidence par l'encéphalographie gazeuse (dilatation des ventricules latéraux).

Au cours de la seconde phase, fixée du quinzième au vingt-quatrième mois d'évolution, tandis que la courbe pondérale (très fluctuante) et le périmètre thoracique augmentent lentement, que l'atrophie musculaire apparaît, le périmètre crânien s'accroît brutalement et dépasse en moyenne la normale de 9 % à la fin de la seconde année. Les images de dilatation ventriculaire sus-tentorielle à l'encéphalographie régressent tandis que la dilatation des citernes de la base, du quatrième ventricule et des espaces péricérébelleux gagnent en netteté.

A la troisième phase, au delà de la seconde année d'évolution, ces modifications anthropométriques et radiologiques se maintiennent ou s'accentuent légèrement. Nous verrons au chapitre de l'anatomie pathologique à quels aspects macroscopique et microscopique du cerveau correspond cette évolution. L'ossification est, comme la croissance, habituellement retardée au cours de la maladie, certains auteurs ont signalé une précocité sexuelle (Kanof et Aronson, 78).

5) *Les signes oculaires*

Alors que la baisse de l'acuité visuelle apparaît au cours du second semestre de la vie (l'enfant reconnaît ses objets familiers et les personnes de son entourage de plus en plus difficilement) l'amaurose est toujours présente après un an d'évolution. Les pupilles réagissent paresseusement à la lumière.

L'examen ophtalmoscopique permet très tôt la confirmation du diagnostic. L'apparition de la tache maculaire précède les premiers signes cliniques (Tay 157, Wyburn-Mason 181, Helmstetter 67) et son aspect est uniformément décrit par les auteurs : tache arrondie à bords nets, rouge vif, cerise, entourée d'un halo blanchâtre aux limites imprécises, siègeant au centre de la macula, toujours bilatérale et symétrique. Elle est identique à celle de la maladie de Niemann-Pick (Danis et Coll. 41, Crocker et Farber 39, Anderson 2). On peut l'observer dans les formes d'idiotie amaurotique infantile à évolution prolongée (Higier 69, Wyburn-Mason 181, Pesme et Verger 124) et parfois dans l'idiotie amaurotique juvénile où elle a moins de netteté

(Anderson 2, Thiébaut et Brini 165, Gonatas 57). L'atrophie optique, habituelle en fin d'évolution, apparaît quelques semaines ou quelques mois après la tache maculaire (Tay 156, Wyburn-Mason 181). Dans quelques observations elle a paru isolée (Higier 69) ou a subsisté après la disparition de la tache maculaire au cours d'une longue évolution (Behr cité par Wyburn-Mason 181, Danis et Coll. 41). Certains auteurs signalent une opacité cornéenne (Bérard-Badier 20), une dégénérescence du type Stargardt (Dyken et Zeman 49, Monnet 116).

6) *La durée d'évolution*

L'évolution de la maladie était autrefois toujours interrompue par une infection intercurrente et la mort survenait au cours de la deuxième année. Quelques observations de la littérature antérieure à l'ère des antibiotiques comportent cependant une longue survie (Marinesco 112, Wyburn-Mason 181). Les évolutions prolongées observées actuellement sont dues à la prévention systématique des surinfections et des troubles trophiques ; la durée moyenne de vie est ainsi portée à vingt-neuf mois par Aronson et Coll. (6). Ces mêmes auteurs et Friede (53) signalent des survies jusqu'à cinq et six ans.

B) *LES INVESTIGATIONS PARACLINIQUES*

1) *Electroencéphalogramme, Electrorétinogramme, Electromyogramme*

Les examens électroencéphalographiques signalés dans la maladie de Tay-Sachs sont peu nombreux. Après la première observation de Bjelkhagen (25) qui avait trouvé une dysrythmie lente et généralisée chez un sujet de quinze mois, Cobb et Coll. (35) ont décrit un « profil » électroencéphalographique très évocateur de lipidose cérébrale caractérisé par la survenue d'ondes triphasiques à haut voltage bilatérales et synchrones (un seul cas certain de maladie de Tay-Sachs chez douze malades étudiés). Rohmer et Coll. (131), Dyken et Zeman (49) remarquent que l'électroencéphalogramme est normal au moment de l'apparition de la tache rouge maculaire et notent par la suite une dysrythmie lente généralisée comme dans les observations ultérieures de Radermecker (128), Thieffry (166), Fardeau et Lapresle (51). Bérard-Badier et Coll. (20) décrivent un tracé encore organisé avec épilepsie d'origine sous-corticale à dix-huit mois alors que les crises sont apparues chez leur malade dès les premières semaines de la vie. L'évolution ultérieure se fait vers la dysrythmie lente avec « rythme d'entraînement pariétal » aux stimulations auditives (rythmes à la fréquence des bruits répétés entre trois et huit cycles/seconde).

En résumé on peut noter la tendance à la désorganisation progressive du tracé avec apparition d'une dysrythmie lente, la survenue d'accidents paroxystiques étant contemporaine des crises convulsives.

L'électrorétinogramme est toujours normal dans la maladie de Tay-Sachs où le neuroépithélium est préservé au contraire de l'idiotie amaurotique juvénile où il est constamment perturbé (Copenhaver 36).

Des examens électromyographiques signalés par Korey (93) n'ont pas mis en évidence d'atteinte nerveuse de type périphérique.

2) *Les investigations biologiques*

Dans l'état actuel de nos connaissances les investigations biologiques ont un intérêt plus théorique que pratique.

a) *L'exploration des lipides humoraux*

Dans la maladie de Tay-Sachs on n'a jamais mis en évidence de modifications importantes des lipides totaux ni du cholestérol sanguins. Saifer a signalé une hypolipémie avec diminution des phospholipides, des graisses neutres et du cholestérol libre tandis que Dargeon a noté une légère augmentation des phospholipides et du cholestérol total. Tourtellotte et Coll. (168), qui citent ces auteurs, ont étudié les différentes fractions lipidiques du sérum et du liquide céphalo-rachidien chez des sujets atteints de lipidoses, dont la maladie de Tay-Sachs. La teneur humorale en lipides totaux, graisses neutres, phospholipides, cholestérol libre et estérifié est peu modifiée. Le taux des sphingolipides non phosphorés, fraction dans laquelle sont inclus les gan-

gliosides, est accru de 5,5 fois dans le liquide céphalo-rachidien et de 11,4 fois dans le sérum. Toutefois, les auteurs eux-mêmes ont fait quelques réserves sur l'interprétation des résultats : pour des raisons techniques les échantillons de sérum et de liquide céphalo-rachidien qui ont servi de témoins provenaient de sujets adultes jeunes et non d'enfants du même âge que les malades. Saifer et Coll. (136) ont étudié les taux d'acide neuraminique du sérum et du liquide céphalo-rachidien. Dans de nombreuses affections chroniques la teneur sérique en acide neuraminique total est augmentée. Plus caractéristique de la maladie de Tay-Sachs est l'élévation de la fraction d'acide neuraminique liée aux globulines. Dans le liquide céphalo-rachidien on trouve au contraire une diminution relative de l'acide neuraminique lié aux protéines. Ces constatations n'ont toutefois qu'une valeur statistique et ne peuvent servir de critère diagnostique.

Balint et Coll. (12) concluent à une diminution significative du taux de sphingomyéline et de céphalines du stroma des globules rouges mais cette anomalie est commune aux maladies de Tay-Sachs, de Gaucher, et de Niemann-Pick.

Aronson et Coll. (4) signalent encore une diminution constante des gamma-globulines sériques.

b) *Les enzymes du sérum et du liquide céphalo-rachidien.*

Etudiant systématiquement les activités enzymatiques du sérum et du liquide céphalo-rachidien au cours de l'évolution de la maladie, Aronson et Coll. (4) ont enregistré certaines modifications. Elles peuvent se résumer ainsi : les taux de transaminase glutamique-oxaloacétique, de déshydrogénase lactique du sérum et du liquide céphalo-rachidien, d'activité aldolasique totale du liquide céphalo-rachidien sont élevés dès le début de la maladie et tendent à redevenir normaux en fin d'évolution. L'activité aldolasique totale du sérum ne s'élève qu'à partir du moment où apparaît l'atrophie musculaire, c'est-à-dire à la fin de la première année d'évolution (Kanof et Coll. 78). Elle redevient normale à la phase terminale.

Les auteurs attribuent toutes ces modifications enzymatiques aux destructions tissulaires, et ne leur reconnaissant aucune spécificité. L'élévation de l'activité aldolasique et de la transaminase glutamique-oxaloacétique sériques a été retrouvée tout au long de l'évolution de la maladie de Niemann-Pick par les mêmes auteurs.

Aronson et Volk (10) ont ensuite étudié séparément l'activité de la fructose-l-phosphate aldolase (F-I-P aldolase) et de la fructose diphosphate aldolase (F-D-P aldolase) du sérum au cours de la maladie de Tay-Sachs. Le taux de F-I-P aldolase est diminué chez tous les sujets atteints et chez certains membres de leurs familles. Au contraire les taux sont normaux dans d'autres lipidoses. Nous envisagerons les conséquences de cette découverte au chapitre de génétique.

3) *Les examens hématologiques*

En 1962 Spiegel-Adolf et Coll. (148) trouvent des lymphocytes vacuolés dans les frottis sanguins de quinze cas de maladie de Tay-Sachs examinés. Les vacuoles lymphocytaires ont les mêmes caractères que celles observées dans la maladie de Niemann-Pick et l'idiotie amaurotique juvénile ; elles sont claires, prennent rarement le noir soudan, certaines contiennent des granulations colorées en rouge par la méthode au P.A.S. La proportion de lymphocytes vacuolés est presque toujours inférieure à 20 %, elle atteint dans deux cas 50 et 60 % de toutes les cellules blanches mais nous ne connaissons pas le détail des observations de ces malades ; elle augmente avec la durée d'évolution de la maladie. On note un accroissement parallèle du nombre des vacuoles. D'autres chercheurs cependant n'ont pas mis en évidence de lymphocytes vacuolés chez leurs malades. (Myrianthopoulos 117, Korey 93). Tel qui les observe dans l'idiotie amaurotique juvénile ne les trouve pas dans la maladie de Tay-Sachs (Zeman 182). Spiegel-Adolf pense que le petit nombre ou l'absence de lymphocytes vacuolés en début d'évolution est la cause habituelle de leur méconnaissance, Van Bogaert (28) a rappelé d'autre part la nécessité de faire sécher les frottis sanguins à l'air pour observer les vacuoles.

C) *L'ETUDE ANATOMIQUE*

1) *Anatomie pathologique du système nerveux*

a) *L'aspect macroscopique du système nerveux central*

Le volume des différentes parties du système nerveux central est souvent inférieur au normal lorsque l'évolution clinique est brève.

En cas d'évolution prolongée, la mégalencéphalie, signalée dans quelques observations anciennes, est constante : c'est elle qui provoque la rapide augmentation du périmètre crânien et la modification des images encéphalographiques au cours de la seconde année d'évolution (Aronson 3). Elle contraste avec l'atrophie des formations sous-tentorielles.

La consistance du tissu nerveux est augmentée, celle du cervelet particulièrement dense, caoutchoutée, scléreuse.

La substance blanche est habituellement pâle. Si l'évolution clinique a été longue, on observe fréquemment des aires kystiques multiloculaires dans les zones profondes.

b) *Etude Histologique*

Les altérations cellulaires. Leur aspect. Leur systématisation.

La lésion la plus évocatrice de la maladie de Tay-Sachs est une dégénérescence particulière du neurone.

Le corps cellulaire est balloné (dégénérescence utriculaire de Schaffer) sa forme est arrondie, son volume augmenté de cinq à dix fois. Il est envahi par une masse finement granulaire qui refoule le noyau, les fibrilles et les corps de Nissl raréfiés à la périphérie de la cellule. Le matériel de surcharge est très soluble dans un mélange alcool-éther, faiblement soudanophile, se colore en rouge vif par la méthode au P.A.S.

Des renflements ovoïdes contenant des substances identiques dilatent très fréquemment les prolongements dendritiques, les axones et certaines terminaisons nerveuses.

La dégénérescence neuronale est diffuse : elle atteint le cortex, les noyaux gris centraux, le tronc cérébral, le cervelet, la moëlle, les ganglions sympathiques et même les cellules nerveuses des plexus myentériques (Clément et Gruner 34, Nakai et Landing 118).

Au fur et à mesure que l'évolution se prolonge les neurones et les fibres nerveuses dégénèrent, se raréfient et font place à une prolifération gliale réactionnelle. Près des neurones en voie de dégénérescence, des cellules microgliales phagocytaires, souvent très nombreuses, contiennent des substances dont les affinités tinctoriales sont celles des graisses neutres. Leur importance est plus grande dans les zones externes du cortex où elles forment des agrégats dans les espaces périvasculaires. Les astrocytes contiennent parfois un matériel de surcharge analogue à celui des neurones.

Les leptoméninges, épaissies, sont infiltrées de nombreux macrophages chargés en lipides.

Les altérations de la substance blanche. Leur répartition et leur signification.

Remarquées par Frey (52) dès 1901, soulignées par Bertrand et Van Bogaert (22) elles sont variables. Dans la plupart des observations les gaines myéliniques sont presque normales et on n'observe qu'une prolifération gliale.

Lorsque l'évolution de la maladie est prolongée, la démyélinisation apparaît et devient parfois diffuse. La prolifération microgliale et astrocytaire est dense, elle semble responsable de la mégalencéphalie. L'oligoglie est peu modifiée. Certains espaces interstitiels sont le siège d'œdème : la formation des zones de dégénérescence kystique résulte probablement de la coalescence des nappes d'œdème.

Les opinions sont divergentes sur les localisations prédominantes et la nature des altérations myéliniques.

Pour Aronson et Coll. (8) elles sont secondaires aux destructions neuronales et semblables à celles de la dégénérescence wallérienne. Elles prédominent donc dans les mêmes zones que la surcharge cellulaire.

L'hypothèse de la dégénérescence secondaire paraît à beaucoup d'auteurs très insuffisante. En effet la démyélinisation est parfois très avancée dans certaines zones, alors que la réduction du nombre des neurones est douteuse ou absente. Il y aurait donc un processus actif de démyélinisation dont le mécanisme est inconnu, qui rapproche la maladie de Tay-Sachs des leucodystrophies (Bérard-Badier 20, Van Bogaert 28, Bargeton 16). Poser (125) invoque une anomalie de constitution de la myéline. L'oligoglie dont le rôle semble important dans la formation de la myéline est cependant peu touchée (Fardeau et Lapresle 51).

Enfin certains auteurs affirment un arrêt de la myélinisation dans les zones où elle est tardive comme le centre semi-ovale (Norman 61). Friede (53) conclut même à un arrêt de myélinisation du cervelet à un stade fœtal. Le degré de myélinisation donnerait ainsi une idée de la date d'apparition du trouble métabolique.

En réalité, il n'est pas exclu que les divers mécanismes coexistent.

2) *Anatomie pathologique de l'œil*

Les lésions des cellules ganglionnaires de la rétine sont semblables à celles du système nerveux. Les cellules les plus périphériques sont très réduites en nombre et mêlées à des cellules phagocytaires (Norman 61). On observe fréquemment la dégénérescence des fibres du nerf optique.

L'aspect histologique est superposable à l'aspect ophtalmoscopique : l'anneau gris-blanc périphérique est dû à une perte de transpa-

rence de la rétine ; la lumière incidente y est réfléchie, la tache rouge résulte du contraste entre cet anneau opaque et le centre de la macula qui a conservé sa transparence normale (Danis et Coll. 41). La raréfaction de toutes les cellules ganglionnaires s'accompagne d'une disparition de la tache maculaire (Norman 61).

3) *Etude anatomique des viscères*

Si l'on excepte les modifications des lymphocytes déjà signalées et la stéatose hépatique d'apparence banale observée par quelques auteurs (Clément et Gruner 34) l'examen des viscères est, dans les formes habituelles, entièrement normal.

D) *LES ANOMALIES BIOCHIMIQUES TISSULAIRES*

L'examen biochimique du système nerveux

L'accumulation de gangliosides dans le cerveau, découverte par Klenk, est la seule anomalie biochimique constamment retrouvée au cours de la maladie de Tay-Sachs. Leur taux global excède de cinq à vingt fois le normal, aussi bien dans la susbstance grise que dans la substance blanche.

Les gangliosides sont augmentés dans la substance blanche quel que soit le degré de l'atteinte myélinique (Edgar 20). Un seul ganglioside représente 90 % des lipides accumulés : c'est un monosialoganglioside dont la composition est analogue à celle de GM_2 normalement présent en petites quantités dans le tissu cérébral. Comme lui il comporte une chaîne trihexoside (Svennerholm 153).

Gatt et Berman (55) constatent que les gangliosides de la maladie de Tay-Sachs ont une solubilité différente des normaux. Ces modifications de la solubilité seraient dues à des liaisons avec d'autres substances. En injectant des corps radioactifs (eau tritiée) à la phase terminale de la maladie ces mêmes auteurs concluent à un « Turn-over » très lent de tous les sphingolipides par rapport aux autres lipides cérébraux.

Le « système gangliosidase » isolé par Korey et Stein (96) est présent dans le cerveau de la maladie de Tay-Sachs mais recèle quelques particularités. Lorsqu'on fait incuber en milieu anaérobie des homogénats de tissu cérébral normal en présence de ce système enzymatique on obtient l'hydrolyse de la chaîne hydrocarbonée des gangliosides.

Dans les mêmes conditions expérimentales, la chaîne d'hexosides des gangliosides de la maladie de Tay-Sachs est moins bien dégradée, et des dérivés sans acide sialique s'accumulent en cours d'incubation. L'adjonction d'enzymes provenant du cerveau sain à l'homogénat permet l'hydrolyse normale de la chaîne d'hexosides.

Il est donc possible que le cerveau normal possède un équipement enzymatique plus complet, capable de rompre des liaisons hexoses particulières aux gangliosides de la maladie de Tay-Sachs.

Une autre anomalie a été notée dans le cerveau de la maladie de Tay-Sachs : la présence de sphingolipides ne contenant pas d'acide sialique (Gatt et Berman 55). Ces substances sont également réparties dans la substance grise et dans la substance blanche.

Edgar (50) a enfin montré que les taux de sphingomyéline du cortex et de la substance blanche n'étaient pas diminués malgré une dégénérescence très importante des gaines myéliniques, ce qui suggère une accumulation au moins relative de ce composé.

L'examen biochimique des viscères

Il a très rarement été réalisé.

Edgar avec Thieffry (166) dans un cas typique de maladie de Tay-Sachs, a constaté une augmentation nette des taux d'hexosamine totale et plus faible d'hexosamine lipidique dans les viscères.

E) *LA DESCRIPTION DES STRUCTURES CELLULAIRES EN MICROSCOPIE ELECTRONIQUE ET LES ETUDES CYTOCHIMIQUES*

Elles ont apporté des précisions intéressantes sur l'aspect et la nature des substances accumulées dans les cellules nerveuses.

1) *Ultrastructure*

Terry et Weiss (163) ont étudié l'ultrastructure du cerveau sur des biopsies cérébrales superficielles et mis en évidence des altérations particulières à la maladie de Tay-Sachs.

Alors que le noyau et tous les organites cellulaires normaux du neurone ne sont pas altérés, le cytoplasme renferme une grande quantité de corps arrondis de 0,5 à 2 mu de diamètre, à structure lamellaire : les « corps cytoplasmiques membraneux » (Terry 159). Les membranes qui les constituent sont elles mêmes composées d'une alternance de lignes sombres et d'espaces clairs à arrangement périodique. « Les corps cytoplasmiques membraneux » ne contractent aucun rapport avec les autres éléments figurés de la cellule ni avec la membrane cytoplasmique.

Les dendrites contiennent parfois des formations membraneuses complexes analogues à celles du péricaryon.

Dans les axones on observe des corps denses homogènes.

Beaucoup de cellules gliales, que leur cytoplasme aqueux et fibrillaire apparente à la macroglie, contiennent du matériel de surcharge sous forme de vésicules ou de granules denses. Elles sont le siège d'une activité phosphatasique intense. Parfois elles contiennent des « corps cytoplasmiques membraneux » analogues à ceux des cellules ganglionnaires. On n'observe aucun dépôt extracellulaire ni aucun pont cytoplasmique entre le neurone et la cellule gliale pouvant faire évoquer le transfert de matériel de surcharge de l'un à l'autre.

Les cellules endothéliales des vaisseaux, certains péricytes englobés dans une expansion de la membrane basale capillaire, renferment fréquemment un matériel analogue à celui contenu dans les cellules gliales.

Dans la zone jonctionnelle entre substance grise et substance blanche les altérations des gaines myéliniques ressemblent à celles de la dégénérence wallérienne dans les nerfs périphériques. Le cytoplasme des cellules gliales de cette région renferme des figures myéliniques à l'intérieur de petites vésicules.

Au stade tardif de l'évolution les « corps cytoplasmiques membraneux » tendent à perdre leur structure lamellaire et à devenir homogènes. La prolifération gliale est intense et s'accompagne d'un élargissement des espaces extracellulaires.

2) *Etude des « corps cytoplasmiques membraneux »*

Samuels, Korey et Coll. (138, 139) sont parvenus à isoler les « corps cytoplasmiques membraneux » par centrifugation différentielle, sans en altérer l'ultrastructure originale, à un degré de pureté atteignant 85 %. Ils ont pu en réaliser l'analyse chimique : les gangliosides représentent 35 à 40 % des solides isolés. A côtés des gangliosides dont la structure correspond à GM_2, les auteurs ont mis en évidence des phosphatides, du cholestérol, des oligopeptides. Le « corps cytoplasmique membraneux » est donc bien l'élément figuré contenant les gangliosides intracellulaires.

3) *Signification des « corps cytoplasmiques membraneux »*

Lazarus, Wallace et Volk (108, 177) ont étudié l'activité de la phosphatase acide à l'intérieur des neurones et la comparent à celle de différents enzymes oxydatifs : au contraire de ces derniers, surtout répartis dans la région périnucléaire et à la périphérie de la cellule, l'activité phosphatasique est observée au voisinage et même à l'intérieur des « corps cytoplasmiques membraneux ». Ces constatations ont été confirmées par Terry et Weiss (163). Lazarus et Coll. (108) ont suggéré que les « corps membraneux » sont de nature lysosomiale bien que leur structure complexe ne s'accorde guère avec le concept de lysosome. (De Duve 47, 48, Hers 68). Terry et Korey (164) voient au contraire dans le « corps membraneux » un arrangement spontané des substances lipidiques. Ils soulignent la tendance générale des lipides complexes possédant comme les gangliosides des propriétés hydrophobes (dues au céramide) et hydrophiles (dues à l'acide sialique), à s'aligner en solution aqueuse, dans des formations membraneuses. Sur la base des images obtenues par la microscopie électronique et de ces considérations théoriques, les auteurs proposent un arrangement moléculaire périodique caractéristique du « corps cytoplasmique membraneux » de la maladie de Tay-Sachs. Une confirmation de cette hypothèse est fournie par Samuels, Gonatas et Weiss (140). En rassemblant les composés essentiels des « corps cytoplasmiques membraneux » ces auteurs sont parvenus à produire in vitro des « corps membraneux synthétiques » dont l'ultrastructure est identique. Les gangliosides, le cholestérol et les phospholipides jouent un rôle essentiel dans la formation spontanée des membranes.

F) *GENETIQUE*

Le caractère familial de l'affection est apparu dès les premières observations cliniques (Tay 157, 158 ; Kingdon 81, Wadsworth 176) de même que le rôle de la consanguinité (Tay 158) et du facteur ethnique (Higier 69, Kingdon, Wadsworth). Le mode de transmission récessif autosomique a été admis après la publication de la première étude génétique d'ensemble de Slome (cité par Aronson 9) en 1933 et de très belles observations familiales (Bogaert et Klein 27, Hanhart 66).

1) *Incidence*

La maladie de Tay-Sachs est beaucoup plus fréquente chez les juifs que chez les non juifs. La proportion de sujets juifs atteint 60 % dans la série de Kozinn (97) culmine à 100 % dans l'enquête faite par Goldschmidt (cité par Aronson 9) en Israël. Aronson et Volk (9) en additionnant leurs cas avec ceux de Slome et des auteurs précédents rassemblent 403 malades dont 85,1 % de juifs. Myrianthopoulos (117) dénombre 29 enfants juifs sur 87 atteints de la maladie de Tay-Sachs et nés aux Etats-Unis entre 1954 et 1958.

L'incidence de l'affection dans les populations juives est estimée de façon variable :

— Kozinn : 1/8300 naissances juives à New York (1944 à 1955)

— Aronson et Volk : 1/3800 naissances juives à New York (1953-1955)

— Myrianthopoulos : 1/6000 naissances juives aux Etats-Unis (1954-1957 inclus).

Ces auteurs citent Goldschmidt qui évalue l'incidence à 1/3000 dans la population juive ashkenazi d'Israël.

Kozinn et Myrianthopoulos calculent une incidence de 1/450.000 naissances (New York) et 1/500.000 (Etats-Unis) chez les non juifs. Bien que la maladie ait été observée sous toutes les latitudes et dans toutes les races (Aronson 7) aucune enquête concernant l'incidence n'a été réalisée sur une grand échelle.

2) *Mode de transmission génétique*

Le mode de transmission de l'affection est indépendant du sexe : le 403 cas colligés par Aronson et Volk comprennent : 49,5 % de sujets du sexe masculin et 50,5 % du sexe féminin.

Le mode de transmission récessif autosomique parait solidement prouvé : Aronson et Volk calculent par la méthode de Weinberg la proportion de sujets atteints dans les fratries des séries citées plus haut : elle varie de 16,4 ± 2,5 % a 22,2 ± 2,8 %. Ces chiffres ne diffèrent pas de manière significative de la proportion mendélienne attendue (25 %).

3) *La fréquence du gène et des hétérozygotes*

Elle a été calculée par la formule de Hardy - Weinberg sur les séries déjà citées. La fréquence des porteurs de la tare s'étage de 1/21 (Goldschmidt : juifs ashkenazi d'Israël) à 1/50 (Kozinn : population juive de New York). Dans la population non juive de New York, Kozinn estime la fréquence des hétérozygotes à 1/300, Myrianthopoulos, Volk (174) l'évaluent à 1/380 pour l'ensemble des Etats-Unis. La fréquence élevée du gène parmi les juifs, alors que la maladie est toujours mortelle dans le bas âge ne semble pas s'expliquer par une fertilité accrue des hétérozygotes (Myrianthopoulos 117).

La persistance de différences aussi nettes entre juifs et non juifs peut être attribuée à une très forte endogamie. Myrianthopoulos ne trouve que deux mariages mixtes dans 89 familles étudiées. Dans 111 familles recensées par Aronson et Coll. (6) 104 fois les quatre grands parents sont juifs ; dans trois familles seulement on note des mariages mixtes. L'endogamie joue le même rôle pour des communautés non juives isolées (Puech 127, Hanhart 66).

4) *Détection des hétérozygotes*

Chez 22 enfants atteints de maladie de Tay-Sachs, Volk (174) constate l'absence de la F-I-P aldolase sérique tandis que les taux de cet enzyme sont normaux chez 36 malades souffrant d'affections neurologiques diverses y compris d'autres formes de lipidoses (La méthode de dosage utilisée est celle de Sibley et Lehninger modifiée par Schapira).

En dehors des 22 malades, il teste 208 membres de leurs familles : parents, grands-parents, collatéraux, oncles et tantes. La proportion de sujets dont le taux de F-I-P aldolase est nul dans chaque groupe est en accord avec la proportion attendue d'hétérozygotes déterminée par le calcul statistique.

En utilisant la méthode de dosage de Wolf, plus sensible, chez douze malades, il ne trouve qu'une réduction de l'activité enzymatique, mais les zones de dispersion autour de la moyenne des taux normaux (1,4 $\pm$ 0,04) et pathologiques (0,4 $\pm$ 0,04) ne se chevauchent pas.

L'auteur a exclu l'intolérance héréditaire au fructose chez plusieurs sujets par une épreuve de charge au fructose intra-veineux. A la suite d'une étude préliminaire il estime le taux de F-I-P aldolase hépatique des malades égal à la moitié de celui des sujets normaux du même âge.

Sans se livrer à des interprétations sur la signification de l'anomalie enzymatique il en souligne le grand intérêt pour la détection des hétérozygotes.

5) *Le rôle de la consanguinité*

Dans les familles juives où sont nés un ou plusieurs enfants, atteints de la maladie de Tay-Sachs, les taux de consanguinité avancés

par différents auteurs varient de 1,8 % (Aronson et Coll. 9) à 23 % (Slome cité par Aronson).

Parmi les familles non juives, il s'étage de 5,3 % (Aronson) à 55,6 % (Slome). Ces taux n'ont guère de signification puisque la recherche de la consanguinité a été poussée plus ou moins loin suivant les séries. Ainsi dans celle de Kténidès (99) le taux de consanguinité atteint 24,5 % mais elle contient les familles étudiées par Hanhart (66) dont un arbre généalogique remonte à 1635. Par contre, les auteurs américains ont recueilli peu de renseignements au delà de trois générations en raison de l'immigration des familles juives (Aronson et Coll. 9).

Tous les auteurs s'accordent cependant à trouver la consanguinité plus répandue dans les familles non juives. On peut s'attendre à une telle différence car la fréquence du gène est plus faible dans la population non juive (Aronson, Myrianthopoulos).

6) *Considérations démographiques*

Les ascendants de sujets atteints de maladie de Tay-Sachs sont en majorité des juifs ashkenazi. Ainsi Goldschmidt (cité par Kozinn, Aronson) établit une différence très nette de l'incidence entre juifs ashkenazi (1/3000 naissances) et juifs séphardi (1/30.000 naissances) en Israël.

Aronson et Volk ont recherché systématiquement l'origine géographique des ascendants de leurs malades et on pu constater que la grande majorité d'entre eux étaient nés dans le Nord-Est de l'Europe, dans les provinces voisines de la Baltique (Pologne, Lithuanie, Biélorussie) alors que dans la population juive témoin la majorité des sujets sont immigrés d'Europe de l'Est (Ukraine, Pologne centrale). La fréquence élevée du gène dans ces populations peut-elle s'expliquer par des circonstances historiques ou géographiques particulières ? La question demeure sans réponse.

CHAPITRE 2

L'IDIOTIE AMAUROTIQUE INFANTILE TARDIVE

Le tableau clinique de l'idiotie amaurotique infantile tardive est mal défini. Il reproduit tantôt les signes de la maladie de Tay-Sachs y compris la tache rouge maculaire, tantôt ceux de l'idiotie amaurotique junévile avec la fréquence de l'épilepsie, la présence de troubles cérébelleux et extrapyramidaux.

Les lésions anatomiques du système nerveux ne sont pas mieux individualisées, bien que Bielschowsky ait considéré l'atrophie cérébelleuse comme particulière à cette forme.

En réalité le seul signe qui la distingue est le début clinique tardif entre deux et cinq ans. Aussi la nécessité de créer ce type anatomo-clinique a souvent été mise en doute en particulier par Van Bogaert (28), Danis et Coll. (41).

Ces auteurs à la suite de Wyburn-Mason (181) ont montré que les deux aspects ophtalmoscopiques fondamentaux des idioties amaurotiques, la tache rouge cerise du Tay-Sachs et la rétinite pigmentaire de l'idiotie juvénile, ne coexistent jamais chez un même malade ou dans une même famille. Sur la base de l'aspect du fond de l'œil et du type d'atteinte anatomique de la rétine, ils ont reclassé toutes les observations de la littérature en deux formes distinctes : la forme avec tache rouge cerise et dégénérescence des cellules ganglionnaires ; la forme avec rétinite pigmentaire et atteinte du neuroépithélium. Les cas d'idiotie amaurotique infantile tardive se répartiraient dans l'un ou l'autre groupe.

Ce point de vue n'est pas confirmé par les études biochimiques et cytologiques récentes. L'examen de la surcharge neuronale en microscopie électronique a permis à Volk et Coll. (175) de constater que le cytoplasme des cellules contient à la fois des « corps membraneux » complexes semblables à ceux de la maladie de Tay-Sachs et des formations polymorphes entourées d'une membrane unique renfermant un matériel hétérogène.

Ces auteurs ont fait un examen biochimique du cortex cérébral de leur malade : un seul composé représente 90 % des gangliosides présents, il a une migration électrophorétique analogue au ganglioside principal du cerveau normal DG_{1a} dont le taux ne dépasse pas normalement 60 % du total.

Jatzkewitz et Sandhoff (72) ont fait l'examen chimique du cerveau d'un sujet mort d'idiotie amaurotique infantile tardive fixé depuis 26 ans dans le formol en le comparant à un cerveau normal conservé de la même manière. Ils concluent à une accumulation anormale d'un seul ganglioside du type GM_1. Toutefois nous ne savons pas si ce malade avait des lésions viscérales, et on ne peut situer avec certitude cette observation.

CHAPITRE 3

L'IDIOTIE AMAUROTIQUE CONGENITALE

Le premier cas publié sous ce titre est dû à Norman en 1941. Brown et Coll. (33) observent un second malade, frère du précédent, en 1954 et Hagberg et Svennerholm (64) rapportent une autre observation en 1965.

Chez les deux frères le début s'est produit dans la période néonatale : troubles respiratoires, troubles de la déglutition, convulsions, hypertonie généralisée, atrophie optique d'installation très rapide sont les signes essentiels. L'évolution n'a pas dépassé dix-sept jours chez le premier, sept semaines chez le second.

L'examen anatomique révèle une atrophie généralisée du système nerveux, les neurones présentent une surcharge voisine de celle de la maladie de Tay-Sachs.

Chez le malade de Hagberg et Svennerholm l'affection débute à quinze jours par des convulsions. Ces dernières dominent l'évolution clinique et sont associées à une idiotie avec rigidité progressive. L'atrophie optique est d'installation rapide et s'accompagne d'une chorio-rétinite pigmentaire. Le malade meurt à dix-neuf mois.

Une biopsie cérébrale faite à quatorze mois ne permet d'observer que des cellules gliales remplies d'un matériel granulaire ; une biopsie rectale révèle un ballonnement peut important des cellules des plexus myentériques. L'examen nécropsique ne permet pas d'apporter de précisions histologiques sur le cerveau : très petit, ramolli, il ne contient aucun neurone identifiable. Il ne paraît pas y avoir de dépôts anormaux dans les neurones du cervelet et de la moelle.

Le neuroépithélium rétinien est très altéré, les cellules ganglionnaires ont complètement disparu.

Les cellules de Kupffer du foie contiennent un matériel de surcharge soudanophile.

Le taux de tous les lipides cérébraux y compris les gangliosides est inférieur au normal. La chromatographie révèle la présence d'un composé anormal prédominant (GD_3).

Il a la structure d'une disialoganglioside et se transforme en GM_3 par libération d'acide sialique. Un composé analogue existerait en faibles quantités dans le foie, la rate et la substance blanche des sujets normaux.

Les trois observations publiées ne sont pas superposables et leur place nosologique est encore incertaine.

TROISIÈME PARTIE

LES IDIOTIES AMAUROTIQUES INFANTILES AVEC ATTEINTE VISCERALE

CHAPITRE I

OBSERVATION PERSONNELLE

A) *ETUDE CLINIQUE*

1) *Découverte des premiers signes cliniques et diagnostic*

Habiba C... est née le 29 janvier 1964 avec un poids de 3.150 grammes. La grossesse et l'accouchement de la mère se sont déroulés sans difficultés. L'enfant croît et s'éveille normalement pendant les cinq premiers mois : elle sourit, tient sa tête, s'intéresse à l'entourage, manipule ses jouets.

A la fin du cinquième mois elle devient anorexique, gémit fréquemment, semble mal à l'aise.

Elle est admise à la Clinique de Pédiatrie et Puériculture le 8-7-1964 à l'âge de cinq mois et dix jours. Elle est eutrophique mais subfébrile, pâle, grisâtre et gémit sans cesse.

Le lendemain apparaissent des signes bronchopulmonaires : polypnée superficielle et râles sous-crépitants disséminés. La foie dépasse le rebord costal de deux travers de doigt. La présence d'un foyer de condensation pulmonaire droit sur l'image radiographique du thorax confirme l'infection respiratoire. Sous l'effet du traitement antibiotique institué aussitôt l'évolution clinique et radiologique est favorable en trois semaines.

Lors de la convalescence on est frappé par le peu d'éveil et le comportement anormal de l'enfant. A six mois et demi elle reste volontiers immobile couchée sur le dos. Elle geint faiblement, semble indifférente à l'entourage et ne paraît pas suivre des yeux le déplacement des objets. Elle présente des mouvements lents des globes oculaires vers la droite. L'examen clinique révèle une hypotonie généralisée, mais la petite malade tient sa tête et ne présente pas de déficit moteur segmentaire. Les réflexes ostéo-tendineux sont vifs. Le foie demeure augmenté de volume.

L'association de la régression psychique à une hépatomégalie persistante incite à entreprendre une exploration plus complète de la malade. Divers examens complémentaires ne permettent pas tout d'abord d'établir un diagnostic précis. L'ophtalmologiste consulté le 21-8-1964 conclut à des lésions difficiles à identifier du pôle postérieur de la rétine. Le 5-11-1964 la découverte de lymphocytes vacuolés dans le sang périphérique incite à faire réexaminer le fond de l'œil : on y découvre cette fois la tache rouge maculaire qui rend très probable le diagnostic d'idiotie amaurotique infantile.

2) *Evolution clinique*

L'évolution clinique est marquée par une régression psychique complète, l'installation d'une quadriplégie, l'apparition de crises toniques et la confirmation de l'hépatomégalie.

a) *La régression psychique*

Déjà très avancée à six mois et demi, elle se poursuit inexorablement : dès l'âge de dix mois, Habiba ne manifeste plus aucune attention visuelle. Elle reste peu active, le faciès inexpressif, les yeux mi-clos. Les traits ne s'animent un peu qu'aux pleurs provoqués par les manipulations. A treize mois elle ne réagit plus que par de faibles plaintes aux stimulis douloureux et a perdu tout contact avec le monde extérieur.

b) *Le tableau neurologique*

Il associe une réduction progressive de l'activité motrice à des troubles du tonus et une hyperréflectivité ostéo-tendineuse.

Les troubles moteurs

A dix mois la motilité spontanée est déjà très pauvre, lente, peu ample, sans force. L'exploration de la motilité segmentaire permet cependant d'affirmer l'absence de paralysie, la force musculaire ne paraît affaiblie qu'aux racines des membres : élévation des épaules, flexion et adduction des cuisses, contraction des grands fessiers.

A treize mois à part la mimique douloureuse seuls persistent des automatismes. L'activité est réduite à de petits mouvements :

— de la tête et du cou : rotation vers la droite de faible amplitude ;
— des membres supérieurs : flexion de l'avant-bras sur le bras ; flexion du poignet avec ébauche d'ouverture de la main ;
— des membres inférieurs enfin : flexion extension de la cuisse en rotation externe sur le bassin, extension de la jambe sur la cuisse avec hyperflexion plantaire des orteils.

Ces différents mouvements se reproduisent plusieurs fois par minute spontanément ou déclenchés par les excitations cutanées ; ils ne sont ni rythmiques, ni synchrones.

On note l'apparition de troubles de la succion : les lèvres ne se contractent plus fermement sur la tétine, une partie du liquide aspiré s'écoule aux commissures.

A seize mois l'activité motrice automatique elle-même a presque complètement disparu. Il ne persiste plus que des mouvements de flexion du poignet et de rotation de la tête de très faible amplitude ainsi que des mouvements des globes oculaires.

L'hyperréflectivité ostéo-tendineuse généralisée s'accentue progressivement au cours de l'évolution.

A seize mois les réflexes du membre inférieur deviennent polycinétiques et diffusent au membre contro-latéral.

Les troubles du tonus.

A l'hypotonie généralisée présente au septième mois succède une hypertonie d'installation progressive.

A dix mois elle touche les membres inférieurs où débutent des rétractions des rotateurs externes de la cuisse et du triceps sural.

A treize mois elle a gagné les membres supérieurs où l'on note une rétraction de l'avant-bras en pronation, mais épargne encore le poignet et la main.

A seize mois elle maintient les membres en flexion bien que les rétractions n'aient guère progressé. A ce moment l'hypotonie de l'axe corporel et de l'abdomen est encore évidente : placée en position assise l'enfant s'affaisse ; couchée sur le ventre son corps s'incurve vers le bas ; couchée sur le dos sa paroi abdominale est distendue facilement dépressible. La constipation est permanente.

Les troubles du tonus modèlent l'attitude spontanément ébauchée dès le septième mois et devenue permanente au quatorzième. La petite malade est couchée sur le dos la tête tournée du côté gauche. Les membres supérieurs sont en croix, les avant-bras semi fléchis sur les bras, les mains fléchies en pronation et inclinaison cubitale, les doigts fléchis, les pouces étendus. Les membres inférieurs reposent sur le plan du lit par leur face externe, les cuisses en abduction et rotation externe, les jambes à demi fléchies sur les cuisses, les pieds en équinisme.

L'activité réflexe

Les réflexes cutanés plantaires demeurent en extension tout au long de l'évolution.

La présence d'une activité réflexe anormale n'est observée qu'à treize mois pour certains réflexes d'attitude. Lorsque l'enfant est tenue verticalement, tête penchée en avant, les membres inférieurs se placent en extension et abduction à 45°, les avant-bras fléchis à angle droit. Lors de la recherche des réflexes toniques du cou, le bras occipital se place en demi flexion. On n'observe pas de réflexe d'automatisme médullaire. Les seuls réflexes archaïques présents sont les réflexes de succion, des points cardinaux ; le réflexe de Moro est seulement ébauché. Nous n'avons pas noté de réflexes palmaire ou plantaire de relâchement. Cette activité réflexe a disparu à seize mois.

Les crises toniques

L'enfant n'a jamais fait de crises convulsives, quand, à seize mois apparaissent des crises toniques fréquentes, spontanées ou déclenchées par des stimulations auditives intenses (claquement de porte, coup violent sur une table) : les globes oculaires dévient vers la gauche, les membres supérieurs en hyperextension et pronation décollent lentement du plan du lit et restent suspendus quelques secondes.

Par contre le manque de réaction aux bruits d'intensité modérée ou faible témoigne de l'absence d'hyperacousie.

c) *Le développement somatique et l'aspect morphologique*

La croissance de l'enfant est lente, la courbe pondérale est irrégulière. A treize mois l'amaigrissement fait apparaître l'atrophie musculaire généralisée. A seize mois il n'est pas apparu d'augmentation excessive du périmètre crânien comme en témoignent les mensurations successives.

Age en mois	Taille en cm		Poids en kg		Périmètre crânien en cm		Périmètre thoracique en cm	
	H.C.	Normal	H.C.	Normal	H.C.	Normal	H.C.	Normal
5	65	63,2 ± 2,2	6,3	7,05 ± 0,7	42	41,2 ± 1,0	40	41,0 ± 2,0
10	68	70,3 ± 2,4	7,6	8,71 ± 0,99	45	44,5 ± 1,1	43	45,3 ± 2,3
13	70	73,9 ± 2,6	7,0	9,46 ± 1,02	45,5	45,5 ± 1,2	43	46,5 ± 2,1
16	71	76,9 ± 2,7	7,4	10,09 ± 1,04	46	46,2 ± 1,2	43	47,5 ± 2,0

(Références normales proposées par le Centre d'Etude sur la Croissance et le Développement de l'Enfant. Paris.)

L'aspect morphologique du visage est un peu particulier : la racine du nez est aplatie, le teint est blafard, les paupières semblent légèrement bouffies. Il y a un hypertélorisme (distance intercanthale 30 mm). La langue n'est pas augmentée de volume mais sa protrusion est fréquente.

L'apparition des points d'ossification est normale, l'éruption dentaire retardée (6 incisives à seize mois).

Le développement des organes génitaux externes est normal pour l'âge de l'enfant.

d) *L'état des viscères*

Les examens successifs confirment la persistance de l'hépatomégalie. A treize mois la hauteur du foie sur la ligne mamelonnaire atteint 9,5 cm et le bord inférieur dépasse de deux travers et demi de doigt le rebord costal. La pointe de la rate est parfois palpable mais l'organe n'est pas augmenté de volume. On décèle en outre de petites adénopathies dans les territoires inguinaux, axillaires et cervicaux dont l'une, jugulocarotidienne droite, atteint le volume d'une noisette. Le reste de l'examen somatique ne révèle pas d'autres anomalies.

On ne note aucune modification nouvelle à seize mois.

Aspect morphologique de la face.

Aspect radiologique de la colonne lombaire.

B) *INVESTIGATIONS PARACLINIQUES*

1) *Examen ophtalmologique*

Les pupilles se dilatent très mal et la suspicion de tache rouge maculaire ne peut être confirmée que par un examen effectué après atropinisation prolongée.

Le 24-11-1964 on observe une tache rouge au centre d'une plage blanc-grisâtre occupant tout le pôle postérieur. Cette image est bilatérale et symétrique. Les papilles sont nettes mais pâles.

Le 11-1-1965 l'examen est inchangé.

Le 26-4-1965 il semble que l'œdème du pôle postérieur ait un peu régressé mais la tache rouge conserve le même aspect. Du côté droit on note la présence d'une hémorragie rétinienne sous-papillaire : elle forme une flaque dont le diamètre est quadruple de celui de la papille.

Les milieux optiques sont clairs et de morphologie normale, en particulier l'image biomicroscopique de la cornée et du cristallin est dans les limites du physiologique.

2) *Examens radiologiques*

Radiographies du squelette (12-1 et 5-6-1965)

Le corps des vertèbres lombaires présente un aspect arrondi sur les images de profil de la colonne vertébrale. L'anomalie la plus nette est l'obliquité du bord antérieur de L_3 et L_4. On ne note pas de cyphose. Les images radiologiques des autres parties du squelette sont normales.

Radiographies du thorax

Après guérison de la bronchopneumopathie diagnostiquée à l'admission il persiste des foyers pulmonaires denses, mal limités, à point de départ hilaire droit, sur les clichés radiographiques successifs (4-8-64, 16-3-65, 24-5-65). L'aspect radiologique du cœur et du médiastin sont normaux.

3) *Electroencéphalogramme. Electrorétinogramme. Electromyogramme.*

Sur les tracés électroencéphalographiques du 21-7-1964 et du 8-8-1964 l'activité électrique est bien organisée, les rythmes à cinq cycles/seconde sont prédominants dans les dérivations postérieures. Sur le tracé du 26-4-1965 on recueille une activité électrique dysrythmique, faite d'ondes très amples du type delta monomorphe. Il n'y a pas de décharges épileptogènes.

L'électrorétinogramme enregistré le 16-9-1964 est normal.

L'examen électrique des muscles et l'électromyogramme pratiqué le 20-3-1965 permettent d'affirmer l'absence de signes de dénervation.

4) *Examens biologiques*

a) *Les dosages des lipides sériques*

Nous n'avons enregistré aucune anomalie des taux de lipides et de cholestérol totaux :

	Lipides totaux G ‰	Cholestérol total G ‰
3- 9-1964		1,20
16-11-1964	6,5	1,45
18- 1-1965	5,5	1,0

Les différentes fractions lipidiques du sérum ont été dosées après séparation chromatographique sur colonne. Les chiffres des lipides totaux correspondants ont été obtenus par le dosage pondéral. Les résultats ont été comparés à ceux d'un sujet témoin du même âge.

Chez ce dernier la somme des différentes fractions excède le chiffre des lipides totaux. Les taux de cholestérol déterminés après chromatographie sont probablement trop élevés aussi bien chez la malade que chez le témoin, et expliquent ce résultat paradoxal.

On peut noter que la fraction correspondant aux gangliosides et aux cérébrosides est plus élevée chez la malade aussi bien en pourcentage qu'en valeur absolue.

	C... HABIBA		SUJET TEMOIN	
	G ‰	Pourcent.	G ‰	Pourcent.
Lipides Totaux ..... (dosage pondéral)	6,9	100 %	5,6	100 %
Cholestérol estérifié	1,36	19,6	0,85	15,2
Triglycérides	1,02	14,8	1,41	25,2
Acides gras libres	0,3mEq/l		0,45mEq/l	
Cholestérol libre	0,62	9,0	0,98	17,5
Lysocéphalines ?	0,3	4,4	0,44	7,8
Lysolécithines ?	0,07	1,0	0,09	1,6
Céphalines	0,35	5,1	0,3	5,3
Lécithines	1,83	26,5	0,9	16,0
Sphingomyélines	0,61	8,8	0,65	11,6
Cérébrosides / Gangliosides	0,33	4,8	0,1	1,8
Somme des différentes fractions	6,49	94	5,72	102

b) *L'activité aldolasique du sérum*

Les aldolases sériques de notre malade ont été dosées comparativement à celles de son cousin Sélim âgé de dix mois et à celles d'un sujet témoin du même âge qu'Habiba. Le dosage a été effectué par le Pr Metais (technique personnelle : méthode de Leuthardt et Wolf modifiée).

Le taux de F-I-P aldolase est très abaissé chez notre malade, normal chez Sélim. Le taux de F-I-P aldolase des sérums de ces deux sujets, mélangés à parties égales, est aussi bas que celui du sérum de Habiba.

	F-I-P aldolase Unités Bruns	F-D-P aldolase Unités Bruns
C... HABIBA 24/3/65	0,53	9,7
29/4/65	0,51	14,5
C... SELIM	1,62	9,7
HABIBA + SELIM Sérum à parties égales	0,43	12,5
SUJET TEMOIN	1,80	6,3
TAUX NORMAUX	1,5-3	5-15

c) *L'activité enzymatique du tissu hépatique*

Elle a été étudiée dans le laboratoire du Pr Hers à Louvain sur des fragments de tissu hépatique prélevés par biopsie chirurgicale. En voici les résultats :

ENZYMES TESTES	UNITES
F-I-P aldolase	3,15
F-D-P aldolase	2,4
Glucose-6-Phosphatase	5,1
Glycogène-Phosphorylase	13,4
β -Glycérophosphatase acide	6.7
β -Glucuronidase	1,68
N-acétyl-β-Glucosaminidase	29,4
Maltase acide	2,62
β -Galactosidase	0,084

(I Unité = Iμ mole de produit des réactions enzymatiques par unité de temps et par gramme de foie)

D'après le Pr Hers les aldolases, la Glucose-6-Phosphatase et la glycogène phosphorylase sont normalement actives par rapport aux enzymes témoins.

L'activité des quatre premières hydrolases acides est nettement supérieure à la normale mais celle de la β-galactosidase est très faible.

d) *L'épreuve de charge au fructose*

Chez Habiba une épreuve de charge a été réalisée en injectant en trois minutes par voie intra-veineuse 0,50 g de fructose par kg de poids corporel. Le taux de glycémie totale a été déterminé par la méthode de Somogyi-Nelson, celui du glucose par la méthode à la glucose-oxydase, celui du fructose par la méthode de Selivanoff.

Après le pic initial de la glycémie totale et de la fructosémie, la disparition du fructose du sérum et l'élévation du glucose s'effectuent dans des conditions tout à fait normales (courbe ci-contre).

Les épreuves d'hyperglycémie au glucose et au galactose par voie orale sont également normales.

e) *Examens biologiques divers*

Sang

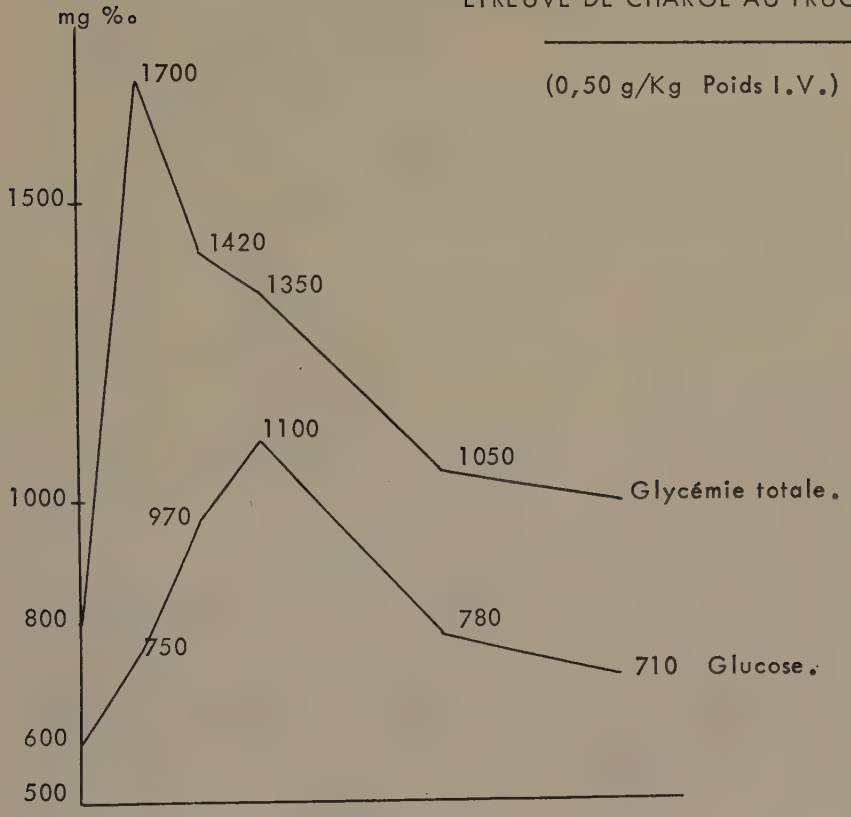
L'étude des enzymes sériques autres que les aldolases n'a pas mis en évidence d'anomalies importantes.

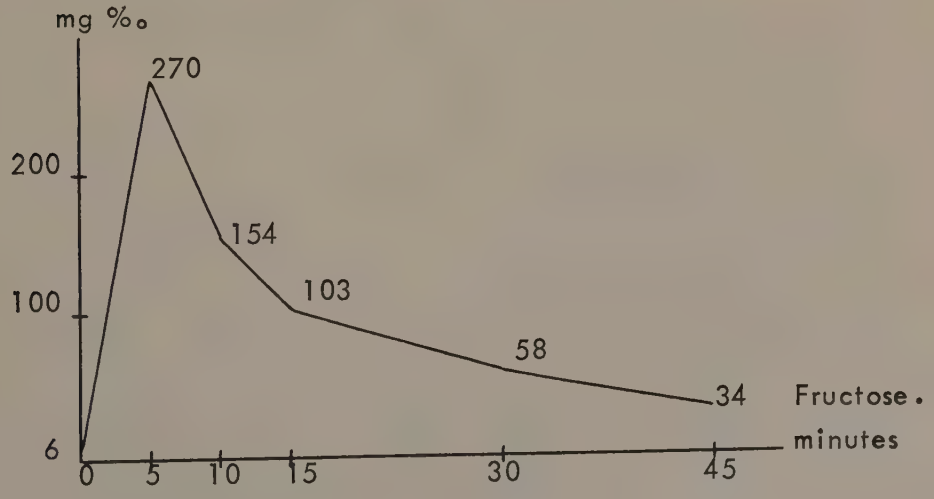
	30/11/64	18/1/65	29/4/65
Transaminase glutamique Pyruvique (U. Wrobleski)	30	15	25
Transaminase glutamique Oxaloacétique (U. Wrobleski)	50	40	30
Déshydrogénase Lactique (U. Wrobleski)	1250	900	1075
Phosphatase acide (U. Bodanski)			0,514

C.... HABIBA

EPREUVE DE CHARGE AU FRUCTOSE

(0,50 g/Kg Poids I.V.)





Les dosages de l'urée, de la glycémie à jeun, des protides, des électrolytes sont normaux.

	10/8/64 G ‰	3/9/64 G ‰	16/11/64 G ‰
Glycémie totale	0,93	0,70	0,99
Glucose	0,59	0,59	0,76
Protides totaux		62,5	
Sérines		32	
Globulines		30,5	
Urée		0,10	
Phosphore		0,066	
Calcium		0,091	
		mEq ‰	
Résistivité		280	
Chlore		105	
Sodium		131	
Potassium		5,1	

— Réactions sérologiques de la syphilis : négatives.
— Sérodiagnostic de la toxoplasmose : négatif.
— Examen de la coagulation sanguine : normal.

Urines

— Recherche d'albumine, de corps réducteurs, d'acétone } Négatives.

— PH des urines fraîches à jeun : compris entre 5,2 et 6,4
— calciurie (5-9-64) : 1,4 mg/Kg/24 h
— azote aminé (12-9-64) : 5,1 mg/Kg/24 h
— chromatographie des acides aminés (12-9-64) : normale
— recherche d'acide phénylpyruvique : négative
— mucopolysaccharides acides :
  — Test de la métachromasie par le bleu de toluidine (méthode de Berry et Spinanger) : négatif.
  — Dosage quantitatif (méthode de Di Ferrante et Rich) : 1,53 mg/24 h exprimé en acide glycuronique.

C) *ETUDES HISTOLOGIQUES ET CYTOLOGIQUES*

1) *Microscopie optique*

a) *Cytologie du sang périphérique et de la moelle osseuse*

Hémogrammes :

Les hémogrammes n'ont pas révélé d'anomalies particulières du nombre ou de la répartition des cellules.

Nous donnons ci-dessous celui du 26-11-1964 à titre d'exemple :

Hémoglobine	60 %
Globules rouges	3.200.000
Globules blancs	13.000
Polynucléaires neutrophiles	25 %
Lymphocytes	64 %
Monocytes	11 %

Médullogrammes : (voir tableau page suivante)

Sur le médullogramme du 19-5-1965 on note une pauvreté relative en éléments de la lignée rouge et en mégacaryocytes mûrs.

Dans le sang périphérique et dans la moelle on observe un grand nombre de lymphocytes vacuolés, leur proportion augmente avec la durée d'évolution de la maladie.

LYMPHOCYTES VACUOLES

	Sang périphérique (100 lymphocytes comptés)	Moelle osseuse (100 lymphocytes comptés)
23.11.64		4 %
26.11.64	45 %	
10. 3.65	65 %	
19. 5.65		18 %
2. 6.65	70 %	

	23/11/64 % sur 250 cellules		19/5/55 % sur 500 cellules	
Eléments de la lignée rouge	22,8		15	
E. Oxyphiles		12,0		3,6
E. Polychromatophiles		4,8		6,4
E. Basophiles		4,0		2,8
Proérythroblastes		2,0		2,2
Eléments de la lignée granulocytaire	50,4		60,6	
Polynucléaires segmentés				
Neutrophiles		24		33,2
Eosinophiles		4,0		1,2
Basophiles		0		0
Métamyélocytes				
Neutrophiles		10,4		9,6
Eosinophiles		2,0		1,8
Basophiles		0		0,2
Myélocytes				
Neutrophiles		4,8		8,4
Eosinophiles		0,4		1,0
Basophiles		0		0
Promyélocytes		3,2		3,2
Blastes		1,6		2,0
Eléments mononucléés	26,8		24,4	
Lymphocytes grands et moyens		6,4		3,0
petits		16,8		17,0
Monocytes		0,4		1,6
Plasmocytes		0		0
Histiocytes		3,2		2,2
Cellules réticulaires		0		0,6
Mégacaryocytes	Nombreux		Rares et jeunes	

Sur les frottis séchés à l'air et colorés par le May-Grünwald-Giemsa, les vacuoles, souvent nombreuses dans une même cellule, sont optiquement vides. Elles ne contiennent aucune substance colorable par le P.A.S. Quelques proérythroblastes et érythroblastes, quelques promyélocytes, myélocytes et métamyélocytes neutrophiles contiennent des vacuoles identiques.

b) *Biopsie hépatique :*

L'architecture du foie n'apparaît pas grossièrement modifiée mais les hépatocytes contiennent de grandes vacuoles claires parfois confluentes optiquement vides, non colorées par la méthode au P.A.S.

2) *Description des surcharges cellulaires en microscopie électronique*

Tous les examens effectués en microscopie électronique sont dus au Docteur J. GRUNER. Les fragments parenchymateux ont été prélevés à l'aiguille sauf pour le foie où une biopsie chirurgicale a permis de faire à la fois les examens histologiques et enzymatiques. La ponction biopsique du cerveau a été réalisée par la grande fontanelle et n'a porté que sur le cortex. Les lymphocytes du sang périphérique ont été obtenus par leucoconcentration. Tous les prélèvements ont été fixés à l'acide osmique.

a) *Cellules nerveuses*

Sur les coupes ultra-fines du cortex le cytoplasme des neurones apparaît envahi par des corps arrondis constitués de lamelles denses apposées les unes contre les autres, ayant tendance à s'enrouler. Au voisinage et à l'intérieur de ces formations on observe des vésicules claires et des granules très osmiophiles. Ces derniers ne diffèrent des corps lamellaires complexes que par le nombre plus réduit et la disposition plus serrée des lamelles.

L'aspect de la surcharge gliale est voisin, les formations lamellaires y sont cependant moins nombreuses et de plus petite taille.

b) *Cellules hépatiques, cellules endothéliales et lymphocytes*

Dans le cytoplasme des cellules du parenchyme hépatique on observe de grandes vacuoles plus ou moins bien limitées, parfois confluentes à contenu finement granulaire peu osmiophile. La membrane qui les entoure est irrégulière, festonnée et émet de petites expansions sacculaires. Cet aspect suggère que les vacuoles se forment par coalescence de fines vésicules dont on note la présence à leur voisinage immédiat.

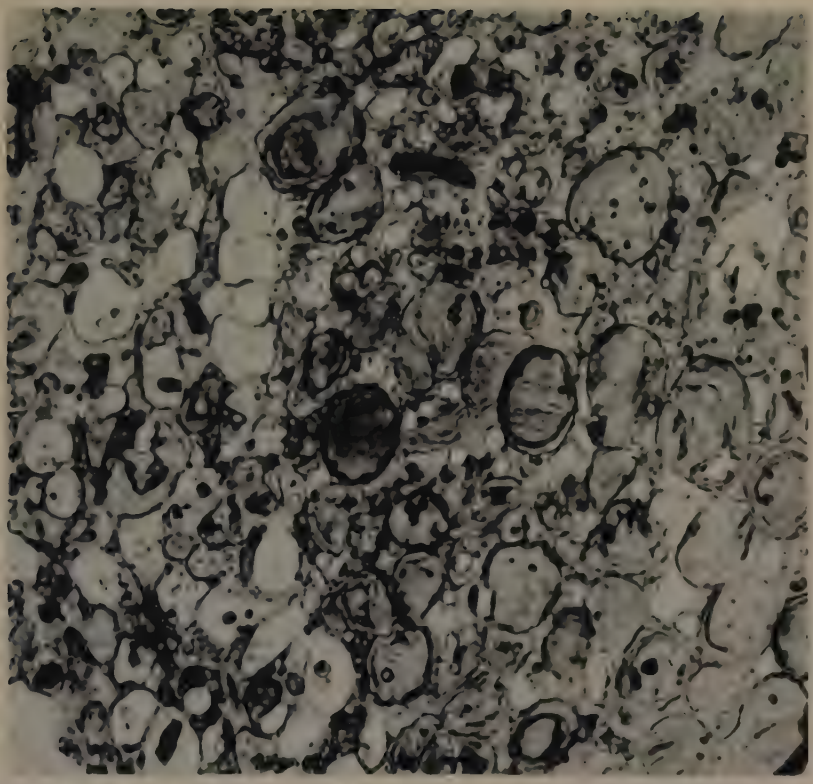
Les péricytes et les cellules endothéliales des capillaires cérébraux, les cellules de Küpffer du foie, les cellules endothéliales de la rate, les lymphocytes du sang périphérique et de la moelle osseuse renferment des vacuoles d'aspect analogue à celles du parenchyme hépatique, leur contenu est toutefois encore plus clair.

FIGURE 1. — NEURONE.

Cytoplasme rempli de formations membranaires complexes à différents stades d'évolution. A l'intérieur et au dehors des corps lamellaires ovoïdes remarquer des granules denses eux-mêmes constitués par un enroulement concentrique et serré de quelques membranes. Persistance de rares organites (mitochondries) entre les corps lamellaires à la partie supérieure du cliché. A gauche intrication d'éléments nerveux pour la plupart subnormaux.
Grossissement × 12.000.

FIG. 2. — NEURONE.

Détail de figures membranaires formées à partir des mêmes constituants de base et représentant différents stades d'évolution.
Grossissement × 44.000.



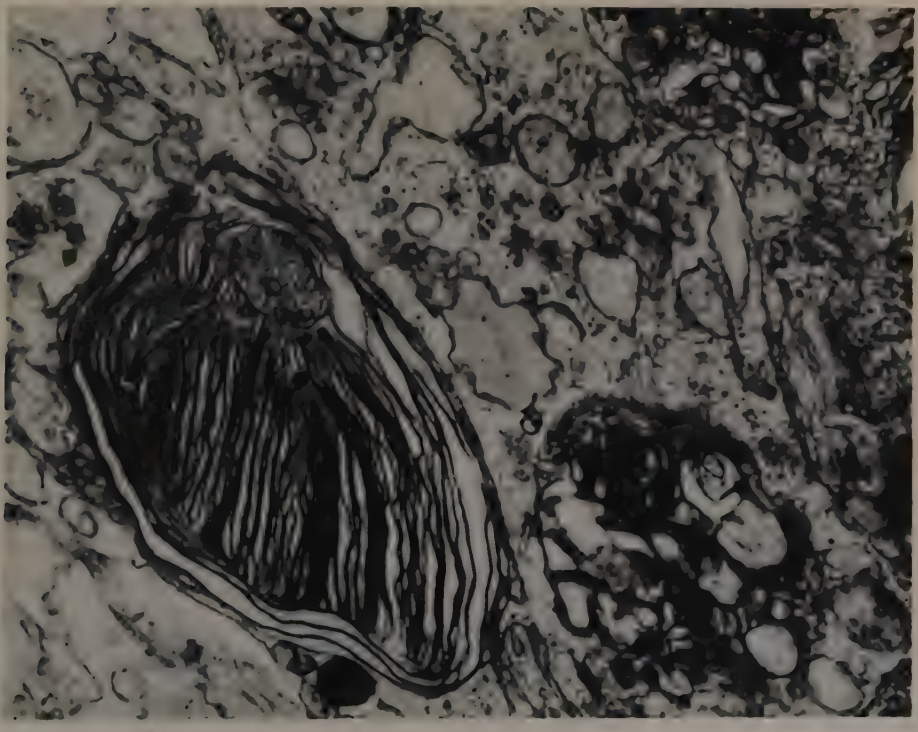


FIGURE 3. — ENDOTHELIUM D'UN CAPILLAIRE CEREBRAL.

Lumière du capillaire réduite à une mince fente. Cellule endothéliale turgescente, remplie de vacuoles de résorption contenant un matériel finement granulaire de faible densité.
Grossissement × 8.000.

FIGURE 4. — FOIE : SINUS.

Cellule de Küpffer tuméfiée, remplie de vacuoles de résorption renfermant un matériel finement granulaire. Dans l'espace de Dissé faisceaux de collagène (vus ici en coloration négative après traitement de la coupe par le citrate de plomb). Hépatocytes d'aspect normal, riches en mitochondries denses et en granules de glycogène.
Dans la lumière du sinus nombreux thrombocytes.
Grossissement × 8.000.

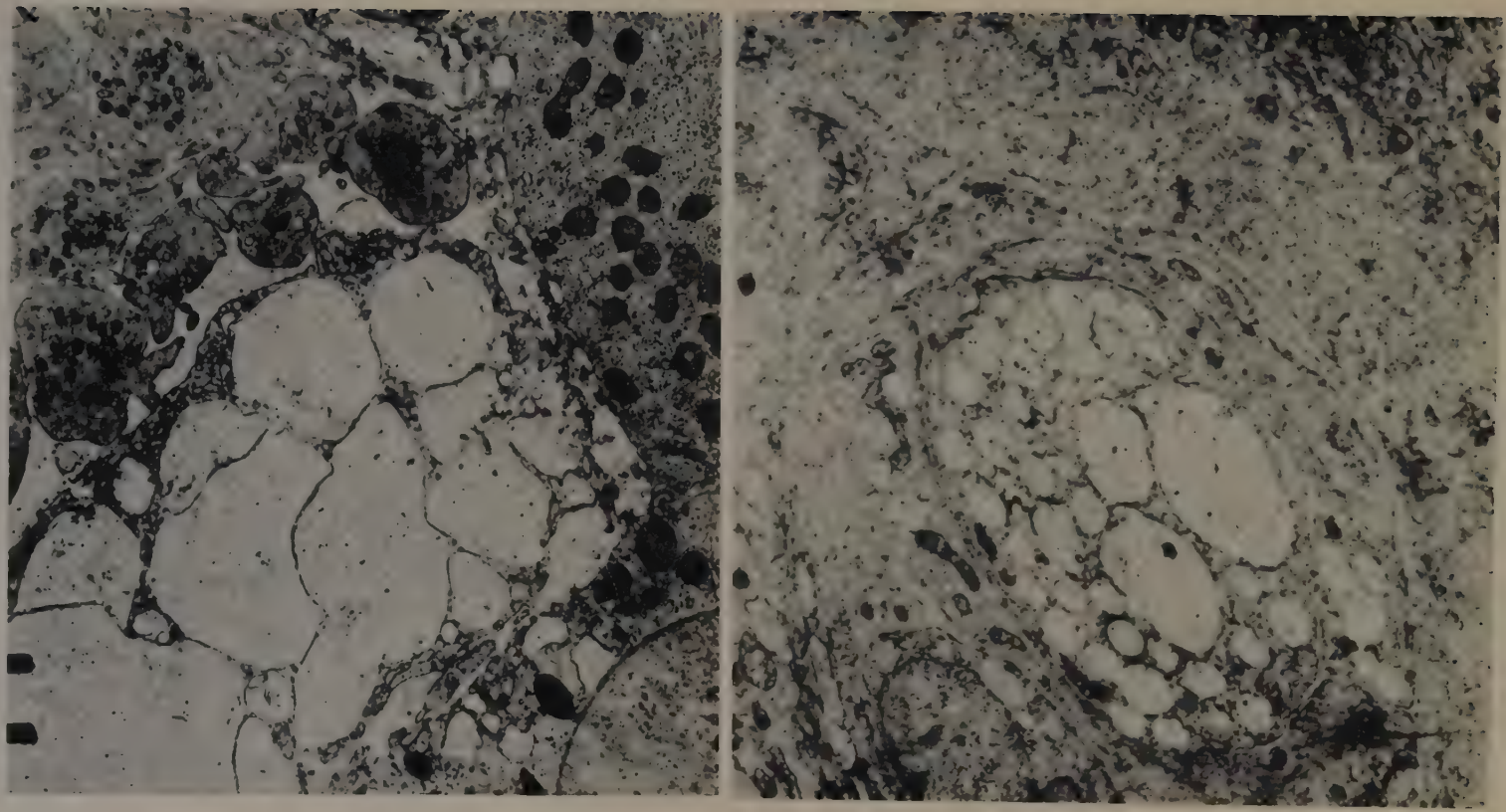


FIGURE 5. — FOIE.

Images de résorption dans une cellule de Küpffer (en haut et à gauche) et dans les hépatocytes. Dans ces derniers grandes vacuoles remplies d'un matériel granulo-fibrillaire relativement dense. Ces vacuoles sont limitées par une fine membrane, le reste du cytoplasme est normal. A gauche noyau ; en bas grande vacuole ; en haut et à droite deuxième vacuole. Grossissement × 8.000.

FIGURE 6. — FOIE. HEPATOCYTE.

Accumulation du même matériel granulaire qui refoule les organites cellulaires, mais sans limites précises. A droite vacuole de petite taille délimitée par une membrane. Granules de glycogène très rares. Grossissement × 12.000.

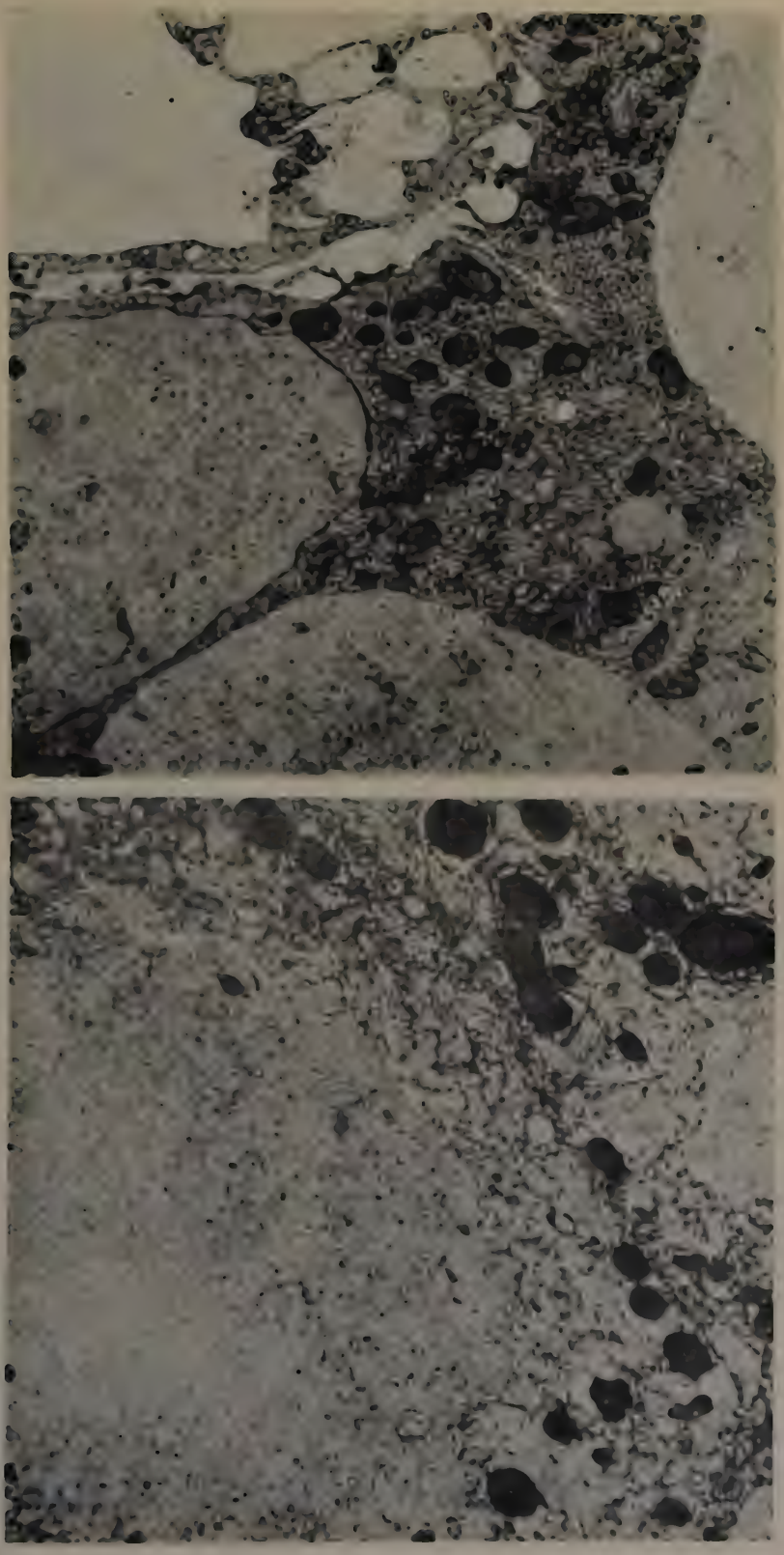
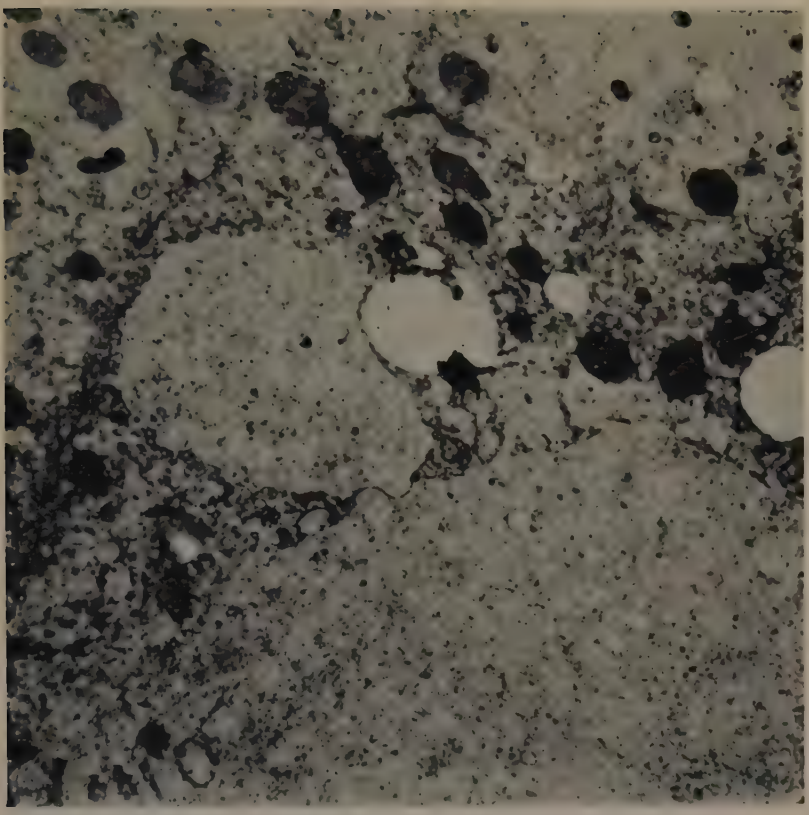


FIGURE 7. — FOIE. HEPATOCYTE.

Mêmes images d'accumulation. Vacuoles en voie de confluence, délimitées par une fine membrane présentant des solutions de continuité. Refoulement des organites cellulaires. Granules de glycogène très rares. Grossissement × 12.000.

FIGURE 8. — RATE.

Cellules endothéliales remplies de vacuoles de résorption analogues à celles des cellules de Küpffer et de l'endothélium des capillaires cérébraux. Grossissement × 8.000.



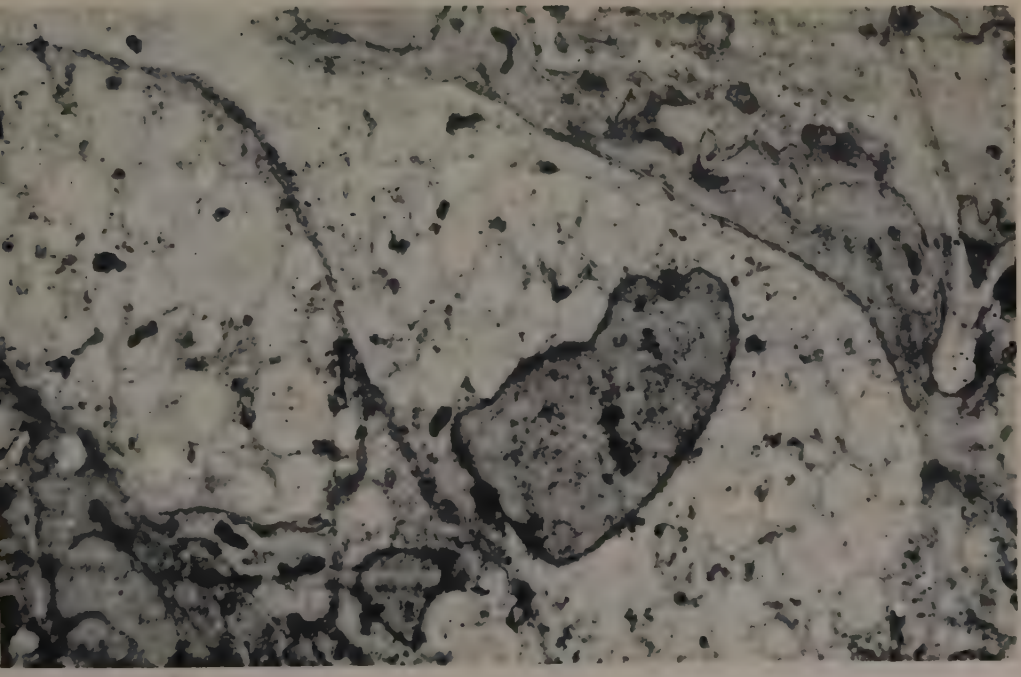
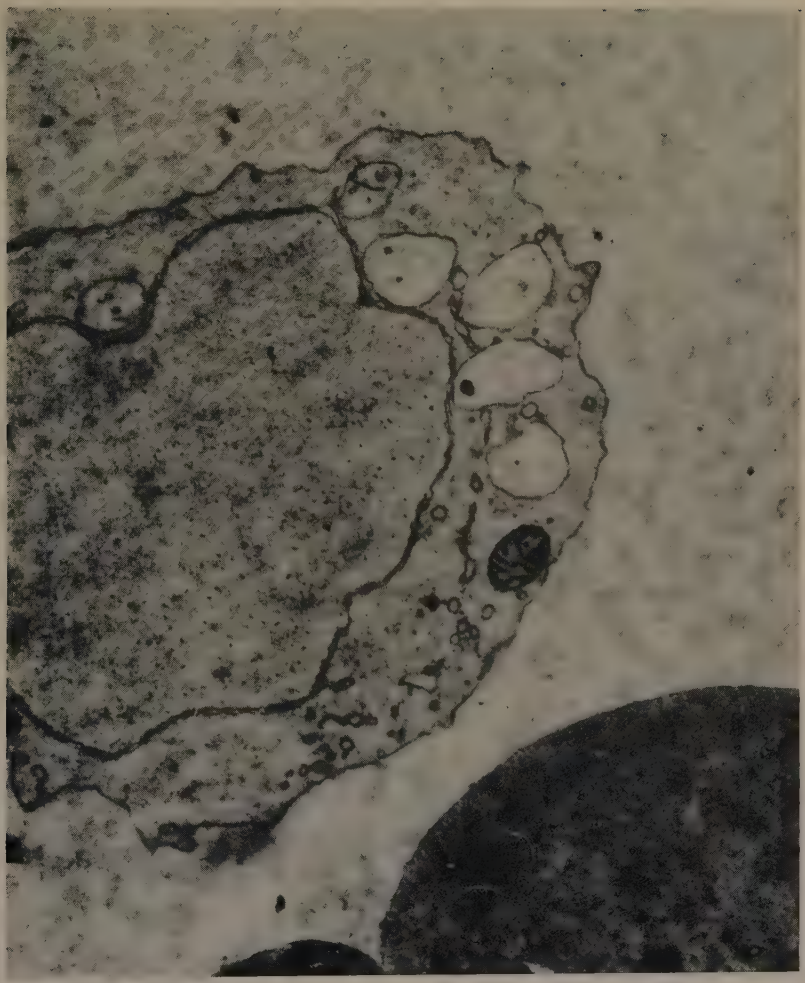
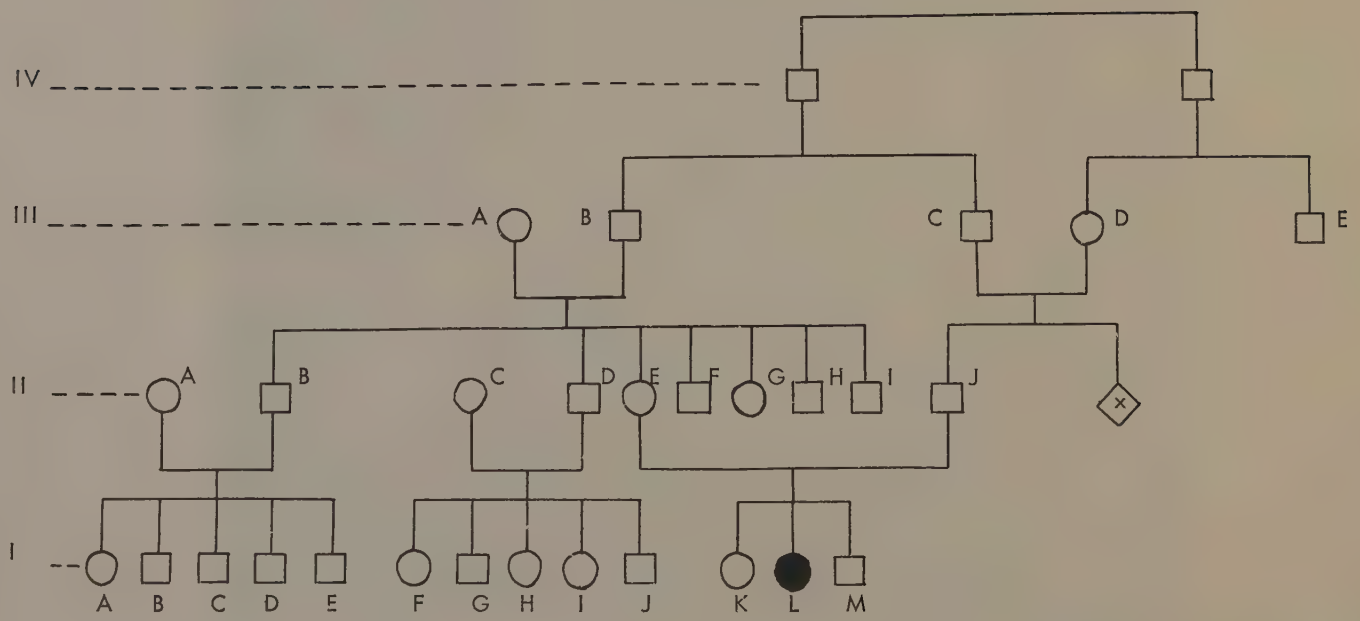


FIGURE 9. — SANG. PERIPHERIQUE. ELEMENT TRES JEUNE DE LA SERIE LYMPHOCYTAIRE.

Nombreuses vésicules de pinocytose groupées en chaînettes.
Petites vacuoles de résorption contenant un matériel faiblement osmiophile.
Grossissement × 14.000.



ARBRE GENEALOGIQUE DE LA FAMILLE C....



D) *ENQUETE FAMILIALE*

La famille C . . . est musulmane, originaire d'un petit village d'Algérie dans la région de Constantine.

1) *Composition de la famille C . . .* (voir arbre généalogique)

Les parents de notre malade (II E et II J) sont cousins germains issus de deux frères (III B et III C).

Le père (II J) est lui-même issu d'une union consanguine entre III C et III D. Il est donc également cousin au deuxième degré avec sa femme par sa mère.

I K sœur aînée de notre malade est née en janvier 1963.

I M frère cadet de Habiba est né en mars 1965. Nous avons examiné ces deux enfants, le garçon à la naissance. Tous les deux sont normaux.

2) *La recherche de lymphocytes vacuolés*

Elle a été faite chez la mère de notre malade (II E), son frère cadet (I M) et l'un de ses cousins (I J). Chez aucun de ces sujets nous n'avons mis en évidence de vacuoles en examinant 300 lymphocytes.

3) *Les dosages des aldolases sériques*

Il ont été réalisés chez certains sujets par la méthode indiquée précédemment. En voici les résultats :

Parenté avec la malade	F-I-P aldolase (Unités Bruns)	F-D-P aldolase (Unités Bruns)
II E (mère)	0,80	10,4
I M (frère cadet)	0,78	10,25
I J (cousin germain)	1,62	9,7
I E (cousin germain)	1,74	10,4
Taux Normaux	1,5-3	5-15

CHAPITRE 2

LES OBSERVATIONS D'IDIOTIE AMAUROTIQUE INFANTILE AVEC ATTEINTE VISCERALE RAPPORTEES DANS LA LITTERATURE

En 1936 Davison et Jacobson décrivent une observation de maladie de Tay-Sachs avec atteinte viscérale. Une seconde fait l'objet de la thèse de Turban (1944). Elle est suivie des publications de Norman et Coll. (1959), Landing et Coll. (1964), Norman et Coll. (1964), O'Brien et Coll. (1965), Gonatas (1965).

Les cas observés ne constituent pas un groupe homogène. Les uns s'apparentent cliniquement à la maladie de Hürler : l'hépatosplénomégalie, les anomalies faciales et squelettiques y sont constantes. Les autres sont beaucoup plus proches du tableau classique de la maladie de Tay-Sachs et les anomalies viscérales ne sont mises en évidence qu'à l'examen anatomique.

1) *LES OBSERVATIONS COMPORTANT UNE HEPATOSPLENOMEGALIE ET DES MODIFICATIONS SQUELETTIQUES*

Leur tableau d'ensemble est défini par Landing et Coll. (107) qui décrivent huit cas dont certains ont été publiées antérieurement sous le titre de « Pseudo-maladie de Hürler ». Ces auteurs admettent que le premier malade de Norman (120) présentait la même affection. Depuis O'Brien et Coll. (123) et Gonatas (58) ont rapporté des observations très semblables avec étude biochimique sous les titres de « gangliosidose généralisée » et de « lipidose infantile tardive systémique » portant à onze le nombre des malades étudiés.

a) *Tableau clinique*

L'affection débute dès les premiers mois de la vie et la plupart des signes sont d'emblée apparents.

— L'évolution neuropsychique ressemble à celle de la maladie de Tay-Sachs, l'amaurose apparaît précocement.

— La tache rouge cerise maculaire n'a été observée que dans trois cas sur onze. Une fois elle a disparu en cours d'évolution. Norman constate la présence d'une opacité cornéenne en plus de la tache maculaire.

— Le foie et la rate sont augmentés de volume dans tous les cas. Une seule fois l'examen anatomique n'a pas confirmé l'hépatomégalie chez un malade dont le tableau clinique était par ailleurs évocateur. On note chez quatre enfants des œdèmes des extrémités.

— Des anomalies morphologiques et squelettiques sont mentionnées dans toutes les observations :

L'hypertélorisme, l'aplatissement de la racine du nez et la protrusion de la langue sont habituels.

Les modifications radiologiques du squelette sont proches de celles décrites par Caffey dans la « forme précoce de la maladie de Hürler ». La déformation en bec antéro-inférieur ou l'hypoplasie des vertèbres lombaires sont présentes chez les neuf malades radiographiés. Elles se traduisent parfois cliniquement par une légère cyphose. Les os longs sont trapus, leur diaphyse est épaissie, leur canal médullaire élargi, leurs épiphyses sont effilées ou en cupule. Les côtes sont souvent touchées, leur extrémité antérieure est renflée en spatule. La trame osseuse est raréfiée, grossièrement trabéculée, les images d'ossification sous-périostée sont habituelles.

Les modification crâniennes de la maladie de Hürler sont apparentes chez un seul malade, âgé de 15 mois et les anomalies squelettiques deviennent plus évidentes au fur et à mesure que le sujet grandit.

b) *Examens biologiques*

L'élimination urinaire des mucopolysaccharides acides est normale (Landing, Gonatas).

L'activité de la F-I-P aldolase sérique évaluée chez le malade de Gonatas, n'est pas abaissée.

c) *L'examen anatomique*

1) *Le système nerveux*

L'aspect et les affinités tinctoriales des substances de surcharge neuronales sont semblables à celles de la maladie de Tay-Sachs en microscopie optique. Les lésions paraissent toutefois moins diffuses et particulièrement nettes dans les cellules des plexus myentériques.

Gonatas a étudié l'ultrastructure des neurones du cortex : il observe des « corps membraneux cytoplasmiques » analogues à ceux de la maladie de Tay-Sachs mais moins nombreux. Des organites de 0,5 à 3μ de diamètre entourés par une membrane unique, sont fréquemment rencontrés dans les mêmes cellules. Ils renferment un matériel peu dense et parfois des fragments de membrane. Cet aspect est voisin de celui décrit par Volk et Coll. (175) dans l'idiotie amaurotique infantile tardive.

2) *Les viscères*

De grandes cellules histiocytaires spumeuses infiltrent le foie, la rate, la moelle, les ganglions, les poumons et divers parenchymes. Elles ressemblent à celles décrites dans la maladie de Niemann-Pick.

Les cellules parenchymateuse du foie et des organes glandulaires examinés sont vacuolées. Dans le rein les cellules épithéliales du tube présentent le même aspect, celles des glomérules sont particulièrement distendues, ballonnées. Landing et Coll. pensent que cette dernière anomalie est très évocatrice et de ce fait la ponction biopsie du rein leur paraît un moyen de diagnostic simple et sûr.

Pour ces auteurs le matériel accumulé dans toutes ces cellules a les affinités tinctoriales d'un glycolipide acide.

Les lymphocytes vacuolés sont très nombreux dans le sang périphérique. Parfois les vacuoles contiennent des granulations de Alder.

d) *Les examens biochimiques*

Il n'y a pas d'accumulation de mucopolysaccharides dans les viscères hypertrophiés : cette première constatation a permis à Landing et Coll. de distinguer nettement ces cas du gargoylisme.

1) *L'examen biochimique du cerveau*

Il a été réalisé chez deux malades (Gonatas, O'Brien et Coll.). Un seul ganglioside est un excès : sa composition et sa migration électrophorétique sont analogues à celles du monosialoganglioside principal du cerveau normal GM_1. La proportion de ce composé atteint 70 à 90 % alors qu'elle ne dépasse pas normalement 25 %. Ledeen, Gonatas et Coll. (109) analysent les gangliosides de leur malade en les comparant à ceux du cerveau normal, du Tay-Sachs et du gargoylisme. Dans les deux formes d'idiotie amaurotique le ganglioside accumulé est unique, analogue à GM_2 dans la maladie de Tay-Sachs, à GM_1 dans l'idiotie amaurotique avec atteinte viscérale.

Le taux des mucopolysaccharides cérébraux n'est pas plus élevé dans cette forme que chez le sujet normal (Gonatas et Coll. 58).

2) *L'examen biochimique des viscères*

O'Brien et Coll. ont mis en évidence un ganglioside identique à celui du cerveau, dans le foie et la rate de leur malade alors qu'on ne peut le déceler chez les sujets normaux. Toutefois les quantités dosées sont faibles et n'expliquent pas l'importance de la surcharge cellulaire. Il est possible, d'après ces auteurs, qu'un autre lipide y soit associé.

2) LES CAS SANS HYPERTROPHIE DES VISCERES NI ANOMALIES SQUELETTIQUES

Norman dans sa dernière observation (121) Davison et Jacobson (42), Turban (169) ne décrivent ni hypertrophie des viscères ni anomalies squelettiques ou morphologiques. Le tableau anatomo-clinique est celui de la maladie de Tay-Sachs, l'aspect du fond de l'œil est cependant particulier et le début un peu tardif dans l'observation de Norman.

Dans les trois cas les lésions viscérales ont été découvertes à l'autopsie. Les cellules spumeuses sont très denses dans la lumière

alvéolaire et les cloisons interalvéolaires du poumon (Turban, Norman) on les rencontre aussi dans le foie et le rein (Turban, Davison) et la rate (Davison).

Les cellules du parenchyme hépatique et des tubes rénaux sont vacuolées mais les altérations essentielles des glomérules rénaux semblent absentes.

Les observations de Turban et Davison sont trop anciennes pour que les anomalies biochimiques aient pu être précisées.

Chez le malade de Norman un seul ganglioside est en excès, sa migration électrophorétique est analogue à celle de GM_2. L'analyse biochimique ayant été faite sur un cerveau fixé dans le formol depuis quatorze mois O'Brien et Coll. (123) pensent que la nature du ganglioside accumulé ne peut être déterminée avec certitude.

Norman (communication personnelle) a depuis réétudié les cerveaux de ses cas au point de vue chimique :

— Chez le malade qui présentait une hépatosplénomégalie (cas de 1959, 120) le ganglioside accumulé est du type GM_1. Cette observation appartient donc bien au cadre de la « lipidose systémique » comme l'ont pensé Landing et Coll. (107).

— Chez le second malade (cas de 1964, 121) il a comparé la migration électrophorétique du ganglioside en excès à celle du ganglioside d'une maladie de Tay-Sachs sans atteinte viscérale (GM_2) : elles sont identiques.

Cette dernière observation doit donc être considérée comme une maladie de Tay-Sachs avec surcharge des viscères .

De nombreuses précisions manquent encore sur les examens biologiques, la nature des substances accumulées dans les viscères et l'ultrastructure de ces derniers au cours des idioties amaurotiques infantiles avec atteinte viscérale. Le mode de transmission génétique est incertain, la « lipidose systémique » de Landing semble toucher des sujets juifs et non juifs.

Il n'y a actuellement pas plus d'espoir de traitement efficace que pour les autres formes d'idiotie amaurotique. Le rôle du thérapeute se borne à corriger les carences nutritionnelles, prévenir les infections et les troubles trophiques.

3) *PROBLEMES SOULEVES PAR NOTRE OBSERVATION*

En l'absence d'examen biochimique du cerveau et des viscères il ne nous est pas possible d'intégrer notre observation à l'une ou l'autre forme d'idiotie amaurotique avec atteinte viscérale. Nous ne possédons que des signes de présomption. Les discrètes anomalies morphologiques de la face et de la colonne lombaire, les nombreux lymphocytes vacuolés sont en faveur du type décrit par Landing et Coll.

Mais le tableau clinique est par ailleurs typique d'une maladie de Tay-Sachs. L'aspect radiologique des os longs n'est pas modifié à

16 mois, le volume du foie est peu augmenté, celui de la rate normal. On n'observe pas de cellules spumeuses sur le médullogramme.

L'activité de la F-I-P aldolase sérique est très abaissée et jusqu'à maintenant cette anomalie n'a été décrite que dans une seule forme d'idiotie amaurotique : la maladie de Tay-Sachs. Il est intéressant de noter que l'utilisation du fructose se fait normalement : nos constatations sont en accord avec celles de Volk et Coll. (174) sur ce point. Mais contrairement à cet auteur, nous sommes en présence d'une activité aldolasique hépatique normale. Il semble donc s'agir chez Habiba d'un phénomène purement sérique dont le mécanisme ne pourra être éclairci que par de nouvelles investigations.

L'aspect de la surcharge viscérale en microscopie électronique est très différent des images de surcharge neuronale et on peut en déduire que les substances accumulées dans le système nerveux et les viscères n'ont pas une composition identique.

QUATRIÈME PARTIE

LES RAPPORTS DES IDIOTIES AMAUROTIQUES INFANTILES AVEC L'IDIOTIE AMAUROTIQUE JUVENILE ET LE GARGOYLISME

L'DIOTIE AMAUROTIQUE JUVENILE

Le début entre cinq et huit ans par une régression psychique et une baisse progressive de l'acuité visuelle, la survenue quasi constance de convulsions, la présence d'une rétinite pigmentaire, la fréquence des signes cérébelleux et extra-pyramidaux, l'évolution fatale vers la quinzième année individualisent nettement cette affection des idioties amaurotiques infantiles précoces. De plus elle ne s'observe jamais chez les sujets juifs.

Il est beaucoup plus difficile de l'en distinguer sur des critères anatomiques, sauf pour les lésions rétiniennes (Van Bogaert 28, Norman 61) et nous avons vu que son tableau clinique chevauche parfois celui de l'idiotie amaurotique infantile tardive. Une surcharge viscérale en lipides est possible (Kristensson et Coll. 98).

Cependant plusieurs auteurs s'accordent pour conclure que le taux, la répartition, la nature des gangliosides du cerveau sont normaux dans l'idiotie amaurotique juvénile (Tingey 167, Svennerholm 153, Zeman 182, Klenk cité par ces auteurs, Volk 175). D'autre part, en étudiant au microscope électronique la biopsie cérébrale d'un sujet atteint de cette affection Gonatas, Korey et Coll. (57) n'ont mis en évidence aucun corps membraneux. Ils n'observent que des formations délimitées par une membrane unique, à contenu polymorphe avec de nombreux granules denses. Korey (57) a suggéré qu'aussitôt formés les lipides sont détruits dans les systèmes lysosomiaux qui les accumulent ensuite sous forme de complexes lipoprotéiques.

LE GARGOYLISME

Les études biochimiques récentes ont permis de confirmer les constatations de Brante et Klenk. Non seulement tous les monosialogangliosides normaux (GM_1, GM_2 GM_3) sont en excès dans le cerveau (Ledeen et Coll. 109) mais il y a en plus une accumulation de mucopolysaccharides acides (Gonatas 58). L'étude du cortex cérébral en microscopie électronique faite par Aleu et Coll. (1), Uchimura et Coll. (171) montre que la surcharge neuronale se fait sous forme de membranes comme dans les idioties amaurotiques. Ces membranes correspondent donc vraisemblablement à l'accumulation des gangliosides. Aleu et Coll. insistent sur leur disposition rarement concentrique, presque toujours rectiligne et transversale à l'intérieur de cytosomes qu'ils dénomment de manière très évocatrice « corps zébrés ».

Des mucopolysaccharides acides sont accumulés en grandes quantités dans les viscères. L'aspect de la surcharge cellulaire du foie décrite par Van Hoof et Hers (70) est très voisin de celui rencontré chez notre malade (grandes vacuoles à contenu peu dense finement granulaire).

Nous résumons ci-contre, sur un tableau récapitulatif, les données essentielles qui permettent de situer les idioties amaurotiques infantiles par rapport à ces deux affections. Ce classement repose sur un très petit nombre d'observations et est certainement provisoire, mais il est intéressant de constater que les distinctions établies par de patientes observations cliniques sont confirmées par les techniques microscopiques et biochimiques les plus fines.

TABLEAU RECAPITULATIF

TYPE D'AFFECTION		SYSTEME NERVEUX CENTAL			VISCERES		F-I-P ALDOLASE SERIQUE	ELIMINATION URINAIRE des M. P. S. A.
		Ultrastructure de la surcharge neuronale	Gangliosides	M. P. S. A.	Gangliosides	M. P. S. A.		
IDIOTIE AMAUROTIQUE JUVENILE		Absence de corps membraneux	Normaux					
IDIOTIES AMAUROTIQUES INFANTILES SANS ATTEINTE VISCERALE	TARDIVE (BIELSCHOWSKY)	Corps membraneux Corps polymorphes	GD_{1a} ? seul augmenté				Normale	
	PRECOCE (TAY-SACHS)	Corps membraneux +++	GM_2 seul augmenté				Diminuée	
	CONGENITALE (HAGBERG-SVENNER-HOLM)		Présence de GD_3					
IDIOTIES AMAUROTIQUES INFANTILES AVEC ATTEINTE VISCERALE	TYPE DE NORMAN (TAY-SACHS)		GM_2 seul augmenté					
	TYPE DE LANDING (LIPIDOSE SYSTEMIQUE)	Corps membraneux Corps polymorphes	GM_1 seul augmenté	Normaux	Présence de GM_1	Normaux	Normale	Normale
GARGOYLISME		Corps membraneux +++ (« corps zébrés »)	GM_1, GM_2, GM_3 augmentés	augmentés		augmentés		augmentée

Corps membraneux = corps formés de membranes apposées en figures complexes.
Corps polymorphes = formations entourées d'une membrane unique enfermant granules, vésicules, matériel homogène, membranes.

M.P.S.A. = Mucopolysaccharides Acides.
GM = Monosialoganglioside
GD = Disialoganglioside.

CONCLUSION

Le chapitre des idioties amaurotiques infantiles s'est enrichi récemment de la description des formes avec atteinte viscérale. Nous avons illustré cette acquisition par une observation personnelle. L'aspect de la surchage cellulaire viscérale en microscopie électronique y est décrit. Il apparaît très différent des images de surcharge neuronale et plus proche de celles observées dans le foie du gargoylisme.

Dans chaque forme d'idiotie amaurotique infantile un seul type de ganglioside est en excès dans le système nerveux. Le ganglioside accumulé n'a pas une structure anormale : du moins les techniques biochimiques actuelles ne permettent pas de le distinguer d'un composé homologue présent chez le sujet normal en quantité moindre ou localisé différemment. Dans la maladie de Tay-Sachs certaines constatations plaident en faveur d'une anomalie enzymatique affectant l'hydrolyse du composé accumulé.

Il est donc possible qu'à chaque forme d'idiotie amaurotique infantile corresponde le déficit d'un enzyme impliqué dans la dégradation du ganglioside en excès. Mais on ne peut formuler cette hypothèse qu'avec prudence, tant sont minces les connaissances acquises sur le métabolisme normal des gangliosides.

VU
STRASBOURG, le 10 juin 1965
Le Président de Thèse
signé : R. SACREZ.

VU
STRASBOURG, le 10 juin 1965
Le Doyen de la Faculté de Médecine
Pour le Doyen, l'Assesseur
signé : J. CALLOT.

VU et PERMIS D'IMPRIMER
STRASBOURG, le 12 juin 1965
Le Recteur de l'Académie,
Président du Conseil de l'Université
signé : M. BAYEN.

BIBLIOGRAPHIE

1. ALEU F. P., TERRY R. D., ZELLWEGER H.
Electron microscopy of two cerebral biopsies in gargoylism.
J. Neuropath. Exp. Neurol. 1965, 24 : p. 304-317.

2. ANDERSON B., MARGOLIS G., LYNN W. S.
Ocular lesions related to disturbances in fat metabolism.
Amer. J. Ophthal. 1958, 45 : p. 23-41.

3. ARONSON S. M., VOLK B. W., EPSTEIN M.
Morphologic evolution of amaurotic family idiocy. The protracted phase of the disease.
Amer. J. Path. 1955, 31 : p. 609-631.

4. ARONSON S. M., SAIFER A., KANOF A., VOLK B. W., PERLE G.
Progression of amaurotic family idiocy as reflected by serum and cerebrospinal fluid changes.
Amer J. Med. 1958, 24 : p. 390-401.

5. ARONSON S. M., SAIFER A., VOLK B. W.
Serial enzymes studies of serum and cerebrospinal fluid in amaurotic family idiocy.
Amer. J. Dis. Child. 1959, 97 : p. 684-690.

6. ARONSON S. M., ARONSON B. E., VOLK B. W.
A genetic profile of infantile amaurotic family idiocy. Statistical evaluation of one hundred thirty-one patients.
Amer. J. Dis. Child. 1959, 98 : p. 50-65.

7. ARONSON S. M., VALSAMIS M. P., VOLK B. W.
Infantile amaurotic family idiocy. Occurence, genetic considerations and pathophysiology in the non-jewish infant.
Pediatrics 1960, 26 : p. 229-242.

8. ARONSON S. M., VOLK B. W.
Pathogenesis of withe matter changes in Tay-Sachs' disease, p. 15-28, in *Cerebral sphingolipidoses.* I Vol. 456 p. Academic. Press. New York - London. 1962.

9. ARONSON S. M., VOLK B. W.
Genetic and demographic considerations concerning Tay-Sachs' disease. p. 375-394, in *Cerebral sphingolipidoses,* I Vol. 456 p. Academic. Press. New York - London. 1962.

10. ARONSON S. M., PERLE G., SAIFER A., VOLK B. W.
Biochemical identification of the carrier state in Tay-Sachs' disease.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1962, 3 : p. 664-667.

11. ASHBY W. R., STEWART R. M., WATKIN J. H.
Chondro-osteo-dystrophy of the Hürler type (gargoylism). A pathological study.
Brain 1937, 60 : p. 149-179.

12. BALINT J. A., SPITZER L., KYRIAKIDES E. C.
Studies of red-cells stromal lipids in Tay-Sachs' disease, and other lipidoses.
J. Clin. Invest. 1963, 42 : 1661-1668.

13. BAMATTER F., SIERRO A.
Deux cas d'idiotie amaurotique de Tay-Sachs dans une famille valaisanne.
Rev. Oto-Neuro-Ophtal. 1949, 21 : p. 356-359.

14. BAMATTER F., FRANCESCHETTI A., KLEIN D.
Aspects cliniques, ophtalmologiques et génétiques des abiotrophies neurorétiniennes en pédiatrie. p. 1-120 in *18ème Congrès Ass. Pédiat. Langue Franç.* 1961. Vol. 2 Rapports. Karger Bâle - New York. 1961.

15. BANKER B. Q., MILLER J. Q., CROCKER A. C.
The cerebral pathology of infantile Gaucher's disease. p. 73-99 in *Cerebral sphingolipidoses,* ed. by Aronson S. M., Volk B. W., 1 vol. 456 p. Academic Press. New York - London. 1962.

16. BARGETON E.
The metachromatic form of leucodystrophy and its relationship to lipidosis and demyelination in other metabolic disorders. p. 90-103 in *Brain lipids and lipoproteins, and the leucodystrophies.* ed. by Folch-Pi J. Bauer H. J. 1 Vol. 213 p. Elsevier Publishing Company. Amsterdam - London - New York. 1963.

17. BARKER S.A., BAYYUK S. H., STACEY M.
Chemistry of a case of juvenile amaurotic idiocy.
Nature (London), 1962, 196 : p. 64-65.

18. BATTEN F. E.
Cerebral degeneration with symmetrical changes in the maculae in two members of a family.
Trans. Ophthal. Soc. U. K. 1903, 23 : p. 386-389.

19. BATTEN F. E., MAYOU M. S.
Family, cerebral degeneration with macular changes.
Proc. Roy. Soc. Med. 1915, 8 : p. 70-87.

20. BERARD-BADIER M., PAILLAS J. E., GASTAUT H., EDGAR G. W. F.
Essai sur la signification des démyélinisations dans l'idiotie amaurotique infantile.
Psychiat. Neurol. 1958, 132 : p. 50-93.

21. BERMAN E. R., GATT S.
Chemical pathology of glycolipids in brain tissue of Tay-Sachs' disease. p. 237-248. in *Cerebral sphingolipidoses,* ed. by Aronson S. M., Volk B. W. 1 Vol. 456 p. Academic. Press. New York - London. 1962.

22. BERTRAND I., Van BOGAERT L.
Etudes généalogiques, cliniques, histo-pathologiques sur la forme infantile de l'idiotie amaurotique familiale.
Encéphale 1934, 29 : p. 505-560.

23. BIELSCHOWSKY M.
Amaurotische Idiotie und lipoidzellige Splenohepatomegalie.
J. Psychol. Neurol. 1928, 36 : p. 103-123.

24. BIRD A.
The lipidoses and the central nervous system.
Brain 1948, 71 : p. 434-450.

25. BJELKHAGEN I.
A case of infantile amaurotic family idiocy.
Acta Paediat. (Stockholm) 1950, 39 : p. 445-451.

26. Van BOGAERT L., SWEERTS J., BAUWENS L.
Sur l'idiotie amaurotique du type Tay-Sachs. Etude sémiologique du syndrome de décérébration et des automatismes primitifs de l'enfant.
Encéphale. 1932, 27 : 196-223.

27. Van BOGAERT L., KLEIN D.
Observations sur l'hérédité des idioties amaurotiques et de la spléno-hépatomégalie lipidienne (onze familles).
J. Génét. Hum. 1955, 4 : 23-78.

28. Van BOGAERT L.
Maladies nerveuses génétiques d'ordre métabolique. Leçons de la Chaire Francqui. Université de Liège 1961-1962. 1 Vol. 152 p. Vaillant-Carmanne Liège. 1962.

29. BOGOCH S.
Studies on the structure of brain ganglioside.
Biochem. J. 1958, 68 : p. 319-326.

30. BOGOCH S.
Amino-Glycolipids and glycoproteins of human brain : new methods for their extraction and further study in the sphingolipidoses. p. 249-270 in *Cerebral sphingolipidoses.* ed. by Aronson S. M., Volk B. W. 1 Vol. 456 p. Academic Press. New York - London. 1962.

31. BORNSTEIN B., ELIAN M., SANDBANK U., KLIBANSKI C.
Juvenile amaurotic idiocy. Clinical, histochemical, and brain lipids investigation.
Confin. Neurol. 1964, 24 : p. 62-72.

32. BROUWER B.
The spleen, the liver and the brain.
Proc. Roy. Soc. Med. 1936, 29 : p. 579-591.

33. BROWN N. J., CORNER B. D., DODGSON M. C. H.
A second case in the same family of congenital familial cerebral lipoidosis resembling amaurotic family idiocy.
Arch. Dis. Child. 1954, 29 : 48-54.

34. CLEMENT R., GRUNER J., RAMEIX P., BRETAGNE J.
Idiotie amaurotique de Tay-Sachs.
Presse Méd. 1953, 61 : p. 253-255

35. COBB W., MARTIN F., PAMPIGLIONE G.
Cerebral lipidosis : an electroencephalographic study.
Brain 1952, 75 : p. 343-357.

36. COPENHAVER R. M., GOODMAN G.
The electroretinogram in infantile, late infantile, and juvenile amaurotic family idiocy.
Arch. Ophthal. 1960, 63 : p. 559-566.

37. CORCAN P., OBERLING C., DIENST G.
La maladie de Niemann-Pick.
Rev. Franç. Pédiat. 1927, 3 : p. 789-829.

38. CROCKER A. C.
Discussion of article by Driessen. p. 56-57. in The Year Book of Pediatrics. 1 Vol. 431 p. The Year Book Publishers. Chicago 1954.

39. CROCKER A. C., FARBER S.
Niemann-Pick disease : a revew of eighteen patients.
Medecine 1958, 37 : p. 1-95.

40. CROCKER A. C., FARBER S.
Therapeutic approaches to the lipidoses. p. 421-440. in *Cerebral sphingolipidoses.* ed. by Aronson S. M., Volk B. W. 1 Vol. 456 p. Academic Press. New York - London, 1962.

41. DANIS P., BEGAUX C., DECOCK C.
Bases ophtalmologiques d'une classification des idioties amaurotiques. (Sur la valeur relative d'un groupement d'après les âges de début et la durée d'évolution clinique).
J. Genet. Hum. 1957, 6 : p. 91-155.

42. DAVISON C., JACOBSON S. A.
Generalized lipidosis in a case of amaurotic familial idiocy.
Amer. J. Dis. Child. 1936, 52 : p. 345-360.

43. DESCAMPS L., Van BOGAERT L.
Documents anatomo-cliniques sur les idioties amaurotiques 1. Sur une forme infantile précoce isolée dans une souche aryenne.
J. Genet. Hum. 1956, 5 : 54-72.

44. DHERMY P.
Etude histologique de la rétine au cours de la maladie de Tay-Sachs.
Bull. Soc. Ophtal. Franç. 1962, p. 41-45.

45. DRIESSEN O. A.
De l'identité de la maladie de Tay-Sachs et de Niemann-Pick.
Acta. Paediat (Stockholm). 1953, 42 : p. 447-452.

46. DUQUENNOY-VANHEUVERSWYN C.
Le gargoylisme chez l'enfant.
Thèse Méd. Lille 1964, No 3. 131 p.

47. De DUVE C.
The lysosome concept. p. 1-35. in *Lysosomes.* Ciba Fundation Symposium. 1. Vol. Churchill. London. 1963.

48. De DUVE C.
The lysosome.
Sci. Amer. 1963, 208 : p. 64-72.

49. DYKEN P. R., ZEMAN W.
A clinical, pathological and genetic study of an unusual form of Tay-Sachs disease with macular degeneration in the family.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 1964, 27 : p. 29-37.

50. EDGAR G. W. F.
Alkali-stable choline phospholipids (« sphingomyelin ») in tissue of amaurotic idiocies. p. 165-170 in *Cerebral sphingolipidoses.* ed. by Aronson S. M. Volk B. W. 1 Vol. 456 p. Academic Press. New York - London. 1962.

51. FARDEAU M., LAPRESLE J.
Maladie de Tay-Sachs avec atteinte importante de la substance blanche. A propos de deux observations anatomo-cliniques.
Rev. Neurol. 1963. 109 : p. 157-175.

52. FREY E.
Pathohistologische Untersuchung des Central-Nervensystems in einem Falle von Sachs'Scher familiärer amaurotischer Idiotie.
Neurologisches Centralblatt. 1901, 20 : p. 836-843.

53. FRIEDE R. L.
Arrested cerebellar development : a type of a cerebellar degeneration in amaurotic idiocy.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 1964, 27 : p. 41-45.

54. GATT S., BERMAN E. R.
A new glycolipid in Tay-Sachs brain.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 1961, 4 : p. 9-13.

55. GATT S., BERMAN E. R.
Studies on brain lipids in Tay-Sachs disease.
1) Isolation of two sialic acid-free glycolipids.
2) Solubility properties of gangliosides.
3) Incorporation of tritiated water into brain lipids.
J. Neurochem. 1963, 10 : p. 43-49 ; 65-72 ; 73-77.

56. GOLDSTEIN I., WEXLER D.
Niemann-Pick's disease with cherry-red spots in the macula.
Arch. Ophthal. 1931, 5 : p. 704-716.

57. GONATAS N. K., KOREY S. R., TERRY R. D.
A case of juvenile lipidosis : eletron miscroscopic and biochemical observations of a cerebral biopsy.
J. Neuropath. Exp. Neurol. 1964, 23 : p. 185-187.

58. GONATAS N. K., GONATAS J.
Ultrastructural and biochemical observations on a case of systemic late infantile lipidosis and its relationship to Tay-Sachs disease and gargoylism.
J. Neuropath. Exp. Neurol, 1965, 24 : p. 318-340.

59. GREENFIELD J. G., NEVIN S.
Amaurotic family idiocy : Study of a late infantile case.
Trans. Ophthal. Soc. U. K. 1933, 53 : p. 170-200.

60. GREENFIELD J. G.
The retina in cerebral lipidosis.
Proc. Roy. Soc. Med. 1951, 44 : p. 686-689.

61. GREENFIELD J. G., BLACKWOOD W., Mc MENEMY., MEYER A., NORMAN R. M.
Neuropathology. I Vol. 640 p. Arnold. London. 1958.

62. HAGBERG B., SVENNERHOLM L.
Metachromatic leucodystrophy a generalized lipidosis. Determination of sulfatides in urine, blood plasma and cerebrospinal fluid.
Acta Paediat. (Stockholm). 1960, 49 : p. 690-694.

63. HAGBERG B.
Clinical symptoms, signs and tests in metachromatic leucodystrophy. p. 134-146. in *Brain lipids and lipoproteins, and the leucodystrophies.* ed. by Folch-Pi J. Bauer H. 1 Vol. 213 p. Elsevier Publishing Company. Amsterdam - London - New York. 1963.

64. HAGBERG B., HULTQUIST G., OHMAN R., SVENNERHOLM L.
Congenital amaurotic idiocy.
Acta. Paediat. Scand. 1965, 54 : p. 116-130.

65. HAMBURGER R.
Lipoidzellige Splenohepatomegalie (Typus Niemann-Pick) in Verbindung mit amaurotischer Idiotie bei einem 14 Monate alten Mädchen.
Jahrb. Kinderheilk. 1927, 116 : p. 41-50.

66. HANHART E.
Ueber 27 Sippen mit infantiler amaurotischer Idiotie (Tay-Sachs).
Acta Genet. Med. 1954, 3 : p. 331-364.

67. HELMSTETTER M.
Contribution à l'étiopathogénie de la maladie de Tay-Sachs. Rôle de la consanguinité.
Thèse Méd. Strasbourg. 1952 N° 24.

68. HERS H. G.
Inborn lysosomal diseases.
à paraître.

69. HIGIER H.
Weiteres zur Klinik der Tay-Sachs'schen familiären paralytisch-amaurotischen Idiotie.
Neurologisches Centralblatt. 1901, 20 : p. 843-851.

70. Van HOOF F., HERS H. G.
L'ultrastructure des cellules hépatiques dans la maladie de Hürler (gargoylisme).
C. R. Acad. Sci. Paris. 1964, 259 : p. 1281-1283.

71. JATZKEWITZ H.
The role of cerebroside sulfuric esters in leucodystrophy and a new method for the quantitative ultra-micro- determination of the brain sphingolipids. p. 147-152. in *Brain lipids and lipoproteins, and the leucodystrophies.* ed. by Folch-Pi J. Bauer H. 1 Vol. 213 p. Elsevier Publishing Company. Amsterdam-London-New York. 1963.

72. JATZKEWITZ H., SANDHOFF K.
On a biochemically special form infantile amaurotic idiocy.
Biochim. Biophys. Acta. 1963, 70 : p. 354-356.

73. JEANLOZ R. W.
Constitution chimique des polysaccharides du tissu conjonctif p. 1-16. in *Exposés annuels de biochimie médicale.* 24ème série. Masson et Cie Paris. 1963.

74. JERVIS G. A.
Amaurotic family idiocy. Study of a case ot the late infantile type.
Amer. J. Dis. Child. 1940, 60 : p. 88-101.

75. JERVIS G. A.
Familial mental deficiency akin to amaurotic idiocy and gargoylism ; apparently new type.
Arch. Neurol. Psychiat. 1942, 47 : p. 943-961.

76. JERVIS G. A.
Juvenile amaurotic idiocy.
Amer. J. Dis. Child. 1959, 97 : p. 663-667.

77. JOHNSON G. A., CLUER Mc R. H.
Isolation and analysis of mono, di, and trisialogangliosides.
Biochim. Biophys. Acta. 1963, 70 : p. 487-490.

78. KANOF A., ARONSON S. M., VOLK B. W.
Clinical progression of amaurotic family idiocy.
Anthropometric studies.
Amer. J. Dis. Child. 1959, 97 : p. 656-662.

79. KANOF A., DUNKELL S., ABRAMSON I.
Principles and practices on a ward for children with Tay-Sachs' disease. p. 413-420. in *Cerebral sphingolipidoses,* ed by Aronson S. M., Volk. B. W. 1 Vol. 456 p. Academic Press New York-London. 1962.

80. KAPLAN M., MORAX P. V., BERNARD J.
Un cas d'idiotie amaurotique du type de Tay-Sachs.
Arch. Franç. Pédiat. 1946, 4 : p. 150-152.

81. KINGDON E. C.,
A rare fatal disease of infancy with symmetrical changes at the macula lutea.
Trans. Ophthal. Soc. U. K. 1892, 12 : p. 126-137.

82. KIVALO E., STJERVALL I.
Vacuolized lymphocytes in juvenile amaurotic idiocy. An electron microscope study.
Ann. Paediat. Fenn. 1958, 4 : p. 25-29.

83. KLENK E., GIELEN W.
On the carbohydrate groups of brain gangliosides.
Bull. Soc. Chim Biol. 1960, 42 : p. 1395-1398.

84. KLENK E., GIELEN W.
Zur Kenntnis der Ganglioside des Gehirns.
Hoppe Seyler Z. Physiol. Chem. 1960, 319 : p. 283-286.

85. KLENK E., GIELEN W.
Ueber die Gehirnganglioside.
Hoppe Seyler Z. Physiol. Chem. 1961, 323 : p. 126-128.

86. KLENK E., GIELEN W., PADBERG G.
The structure of the gangliosides. p. 301-307. in *Cerebral sphingolipidoses.* ed. by Aronson S. M., Volk B. W. 1 Vol. 456 p. Academic Press. New York - London.1962.

87. KLENK E., GIELEN W.
Ueber ein chromatographisch einheitliches Hexosaminfreies Gangliosid aus Menschengehirn.
Hoppe Seyler Z. Physiol. Chem. 1963, 333 : p. 162-165.

88. KLENK E., LIEDTKE U., GIELEN W.
Das Ganglioside des Gehirns bei der infantilen amaurotischen Idiotie vom Typ Tay-Sachs.
Hoppe Seyler Z. Physiol. Chem. 1963, 334 : p. 186-192.

89. KLENK E., KUNAU W.
Beitrag zur Konstitution der Ganglioside.
Hoppe Seyler Z. Physiol. Chem. 1964, 335 : p. 275-276.

90. KLIEN B. A.
Late infantile amaurotic idiocy.
Amer. J. Ophthal. 1954, 38 : p. 470-475.

91. KNUDSON A. G. Jr., KAPLAN W. D.
Genetics of the sphingolipidoses. p. 395-411. in *Cerebral sphingolipidoses.* ed. by Aronson S. M., Volk B. W., 1 Vol. 456 p. Academic Press. New York - London. 1962.

92. KOENIG H., Mc DONALD T., NELLHAUS G.
Morphological and histochemical studies of neurolipidosis by light and electron microscopy.
J. Neuropath. Exp. Neurol. 1964, 23 : p. 191.

93. KOREY S. R., TERRY R. D.
Studies in Tay-Sachs disease I. B) Clinical and pathological descriptions.
J. Neuropath. Exp. Neurol. 1963, 22 : p. 10-17.

94. KOREY S. R., GONATAS J., STEIN A.
Studies in Tay-Sachs disease. III. Biochemistry.
A) Analytic and metabolic aspects.
J. Neuropath. Exp. Neurol. 1963, 22 : p. 56-66.

95. KOREY S. R., STEIN A.
Studies in Tay-Sachs disease. III. Biochemistry.
B) Catabolism of gangliosides and related compounds.
J. Neuropath. Exp. Neurol. 1963, 22 : p. 66-80.

96. KOREY S. A., STEIN A.
A gangliosidase system. p. 71-82. in *Brain lipids and lipoproteins, and the leucodystrophies,* ed. by Folch-Pi J. Bauer H. J. 1 Vol. 213 p. Elsevier Publishing Company. Amsterdam - London - New York. 1963.

97. KOZINN P. J., WIENER H., COHEN P.
Infantile amaurotic family idiocy.
J. Pediat. 1957, 51 : p. 58-64.

98. KRISTENSSON K., RAYNER S., SOURANDER P.
Visceral involvement in juvenile amaurotic idiocy.
Acta Neuropath. 1965, 4 : p. 421-424.

99. KTENIDES M. A.
Au sujet de l'hérédité de l'idiotie amaurotique infantile (Tay-Sachs).
Thèse Méd. Genève N° 22 64, 27 p. Médecine et hygiène, Genève 1954.

100. KUHN R., EGGE H., BROSSMER R., GAUHE A., KLESSE P., LOCHINGER W., ROHM E., TRISCHMANN H., TSCHAMPEL D.
Ueber die Ganglioside des Gehirns.
Angew. Chem. 1960, 72 : p. 805-811.

101. KUHN R., WIEGANDT H., EGGE H.
Zum Bauplan der Ganglioside.
Angew. Chem. 1961, 73 : p. 580-581.

102. KUHN R., WIEGANDT H.
Die Konstitution der Ganglioside. G. II, G. III, G. IV.
Z. Naturforsch. 1963. 18 : p. 541-543.

103. KUHN R., WIEGANDT H.
Weitere Ganglioside aus Menschenhirn.
Z. Naturforsch. 1964, 19 : 256-257.

104. LAGUNOFF D., ROSS R., BENDITTE P.
Histochemical and electron microscopic study in a case of Hürler's disease.
Amer. J. Path. 162, 41 : p. 273-286.

105. LANDING B. H., FREIMAN D. G.
Histochemical studies on the cerebral lipidoses and other cellular metabolic disorders.
Amer. J. Path. 1957, 33 : p. 1-12.

106. LANDING B. H., RUBINSTEIN J. H.
Biopsy diagnosis of neurologic diseases in children with emphasis on the lipidoses. p. 1-13, in *Cerebral sphingolipidoses.* ed. by Aronson S. M., Volk B. W. 1 Vol. 456 p. Academic Press. New York - London. 1962.

107. LANDING B. H., SILVERMAN F. N., CRAIG J. M., JACOBY M. D., LAHEY M. E., CHADWICK D. L.
Familial neurovisceral lipidosis : an analysis of eight cases of syndrome previously reported as « Hürler-Variant » « Pseudo-Hürler disease » and « Tay-Sachs with visceral involvement ».
Amer J. Dis. Child. 1964, 108 : p. 503-522.

108. LAZARUS S., WALLACE B. J., VOLK B. W.
Neuronal enzyme alterations in Tay-Sachs disease.
Amer. J. Path. 1962, 41 : p. 579-591.

109. LEDEEN R., SALSMAN K., GONATAS J., TAGHAVY A.
Structure comparaison of the major monosialogangliosides from brains of normal human, gargoylism and late infantile systemic lipidosis. Part. I.
J. Neuropath. Exp. Neurol. 1965, 24 : p. 341-351.

110. MAKITA A., YAMAKAWA T.
The glycolipids of the brain of Tay-Sachs disease.
Jap. J. Exp. Med. 1963, 33 : p. 361-368.

111. MARCHAND L., BOREL J., LAROCHE J., GANRY C.
Idiotie infantile familiale de Tay-Sachs, forme myoclono-épileptique chez deux frères. (Considérations cliniques, anatomopathologiques et héréditaires).
Encéphale 1956, 45 : p. 1-40.

112. MARINESCO G., RADOVICI A.
Idiotie amaurotique et rigidité décérébrée.
Encéphale 1923, 18 : p. 145-156.

113. MAYOU M. S.
Cerebral degeneration with symmetrical changes in the maculae in three members of a family.
Trans. Ophthal. Soc. U. K. 1904, 24 : 142-145.

114. MEYER K.
Acid mucopolysaccharides in some pathological syndromes. p. 17-24. *in Exposés annuels de Biochimie médicale.* 24ème série. Masson et Cie. Paris 1963.

115. MITTWOCH U.
Inclusions of mucopolysaccharides in the lymphocytes of patients with gargoylism.
Nature 1961, 191 : p. 1315-1316.

116. MONNET P., TOMMASI M., TISSOT A., Mlle GAILLOT.
Idiotie amaurotique infantile avec dégénérescence maculaire du type maladie de Stargardt chez la mère et un oncle maternel.
Arch. Franç. Pédiat. 1959, 16 : p. 387-391.

117. MYRIANTHOPOULOS N. C.
Some epidemiologic and genetic aspects of Tay-Sachs' disease. p. 359-374. in *Cerebral sphingolipidoses.* ed. by Aronson S. M., Volk B. W. 1 Vol. 456 p. Academic Press. New York - London. 1962.

118. NAKAI H., LANDING B. H.
Suggested use of rectal biopsy in the diagnosis of cerebral lipidoses.
Pediatrics 1960, 26 : p. 225-228.

119. NIEMANN A.
Ein unbekanntes Krankheitsbild.
Jahrb. Kinderheilk. 1914, 79 : p. 1-10.

120. NORMAN R. M., URICH H., TINGEY A. H., GOODBODY R. A.
Tay-Sachs disease with visceral involvement and its relationship to Niemann-Pick's disease.
J. Path. Bact. 1959, 78 : p. 409-421.

121. NORMAN R. M., TINGEY A. H., NEWMAN C. G. H., WARD S. P.
Tay-Sachs disease with visceral involvement and its relation to gargoylism.
Arch. Dis. Child. 1964, 39 : p. 634-640.

122. OBERLING C., WORINGER P.
La maladie de Gaucher chez le nourrisson.
Rev. Franc. Pédiat. 1927, 3 : p. 475-529.

123. O'BRIEN J. S., STERN M. S., LANDING B. H., O'BRIEN J. K., DONNEL G. N.
Generalized gangliosidosis.
Amer. J. Dis. Child. 1965, 109 : p. 338-346.

124. PESME P., VERGER P.
Forme juvénile de l'idiotie amaurotique familiale avec dégénérescence maculaire du type de Tay-Sachs.
Bull. Mém. Soc. Franç. Ophtal. 1946, 59 : p. 46-57.

125. POSER C. M.
Concepts of dysmyelination. p. 141-164. in *Cerebral sphingolipidoses.* ed. by Aronson S. M., Volk B. W. I Vol. 456 p. Academic Press. New York - London. 1962.

126. POUNDERS C. M.
The lipoid degenerative diseases.
J. Pediat. 1933, 2 : p. 216-223.

127. PUECH J.
Contribution à l'étude de la maladie de Tay-Sachs. Rôle du milieu social économique et culturel.
Thèse Méd. Strasbourg. 1955. N° 25. 29 p.

128. RADERMECKER J.
Relations anatomo-cliniques et électroencéphalographiques dans le groupe des idioties amaurotiques.
Rev. Neurol. 1952, 86 : p. 358.

129. RAYNER S.
Juvenile amaurotic idiocy in Sweden.
I Vol. 107 p. Hakan Ohlssons Boktrickeri. Lund 1962.

130. RICHTER R., PARMELEE A. H.
Late infantile amaurotic idiocy with marked cerebral atrophy.
Amer. J. Dis. Child. 1935, 50 : p. 111-131.

131. ROHMER F., ISRAEL L., WACKENHEIM A.
Les modifications E.E.G. dans les idioties amaurotiques et le gargoylisme.
Rev. Neurol. 1954, 90 : p. 326-329.

132. ROSSIER A., CALDERA R., SARRUT S.
Un signe pathognomonique de la maladie de Niemann-Pick : les lymphocytes vacuolés.
Arch. Franç. Pédiat. 1959, 16 : p. 1358-1361.

133. ROTHSTEIN J. L., WELT S.
Infantile Amaurotic Idiocy.
Amer. J. Dis. Child. 1941, 62 : p. 801-843.

134. SACHS B.
On arrested cerebral development with special reference to its cortical pathology.
J. Nerv. Ment. Dis. 1887, 14 : p. 541-553.

135. SACHS B.
Amaurotic family idiocy and general lipoid degeneration.
Arch. Neurol. Psychiat. 1929, 21 : p. 247-251.

136. SAIFER A., VOLK B. W., ARONSON S. M.
Neuraminic (sialic) acid studies of biological fluids in amaurotic family idiocy and related disorders.
Amer. J. Dis. Child. 1959, 97 : p. 745-757.

137. SAIFER A., ROBIN M., VOLK B. W.
Chromatographic studies of normal and Tay-Sachs ganglioside (Peptide-Strandin).
J. Neurochem. 1963, 10 : p. 577-586.

138. SAMUELS S., KOREY S. R., GONATAS J., TERRY R. D., WEISS M.
The membranous granules in Tay-Sachs' disease. p. 309-315 in *Cerebral sphingolipidoses.* ed. by Aronson S. M., Volk B. W., I Vol. 456 p. Academic Press. New York - London. 1962.

139. SAMUELS S., KOREY S. R., GONATAS J.
Studies in Tay-Sachs disease. IV Membranous cytoplasmic body. I) Biochemistry.
J. Neuropath. Exp. Neurol. 1963, 22 : p. 81-97.

140. SAMUELS S., GONATAS N. K., WEISS M.
Formation of the membranous cytoplasmic bodies in Tay-Sachs disease : an "in vitro" study.
J. Neuropath. Exp. Neurol. 1965, 24 : p. 256-264.

141. SCHAFFER C.
General significance of Tay-Sachs disease.
Arch. Neurol. Psychiat. 1925, 14 : p. 731-741.

142. SCHAFFER C.
Sind die familiär-amaurotische Idiotie (Tay-Sachs) und die Splenohepatomegalie (Niemann-Pick) in ihrer Pathogenese identisch ?
Arch. Psychiat. Nervenkr. 1930, 89 : p. 814-827.

143. SCHLESINGER B., GREENFIELD J. G., STERN R. O.
A case of late infantile amaurotic idiocy.
Arch. Dis. Child. 1934, 9 : p. 1-8.

144. SEITELBERGER F., SIMMA K.
On the pigment variant of amaurotic idiocy. p. 29-47. in *Cerebral sphingolipidoses.* ed. by Aronson S. M., Volk B. W. I Vol. 456 p. Academic Press. New York - London. 1962.

145. SHANKLIN W. M., ISSIDORIDES M., SALAM M.
Histochemistry of the cerebral cortex from a case of amaurotic family idiocy.
J. Neuropath. Exp. Neurol. 1962, 21 : p. 284-293.

146. SHANKLIN W. M., SALAM M.
A comparaison of the histochemistry of the cerebral cortex from siblings with gargoylism and Tay-Sachs disease.
Acta Neuroveg. 1963, 25 : p. 297-309.

147. SOBOTKA H., EPSTEIN E. Z., LICHTENSTEIN L.
The distribution of lipoid in a case of Niemann-Pick's disease associated with amaurotic family idiocy.
Arch. Path. 1930, 10 : p. 677-686.

148. SPIEGEL-ADOLF M., BAIRD H. W., COLEMAN H. S., SZEKELY E. G.
Vacuolized blood lymphocytes in the lipidoses an other central nervous system diseases with special reference to histochemical studies. p. 129-140. in *Cerebral sphingolipidoses.* ed. by Aronson S. M., Volk B. W. I Vol. 456 p. Academic Press. New York - London. 1962.

149. STANBURY J. B., WYNGAARDEN J. B., FREDRICKSON D. S.
The metabolic basis of inherited disease.
I Vol. 1477 p. Mc Graw-Hill Book Company. New York. 1960.

150. STROUTH J. C., ZEMAN W.
Histochemical studies on lymphocytes in amaurotic idiocy.
J. Neuropath. Exp. Neurol. 1965, 24 : p. 176.

151. SUZUKI K., KOREY S. R.
Incorporation of D (14C) glucose into individual gangliosides.
Biochim. Biophys. Acta. 1963, 78 : 388-389.

152. SVENNERHOLM L., RAAL A.
Composition of brain gangliosides.
Biochim. Biophys. Acta. 1961, 53 : p. 422-424.

153. SVENNERHOLM L.
Chromatographic separation of human brain gangliosides.
J. Neurochem. 1963, 10 : p. 613-623.

154. SVENNERHOLM L.
Some aspects of the biochemical changes in leucodystrophy.
p. 104-119 in *Brain lipids, and lipoproteins and the leucodystrophies.* ed. by Folch-Pi J., Bauer H. 1 Vol. 213 p. Elsevier Publishing Company. Amsterdam—London—New York. 1963.

155. SVENNERHOLM L.
The gangliosides.
J. Lipid. Res. 1964, 5 : p. 145-155.

156. TAY W.
Symmetrical changes in the region of the yellow spot in each eye of an infant.
Trans. Ophthal. Soc. U.K. 1881, I : p. 55-57.

157. TAY W.
A third instance in the same family of symmetrical changes in the region of the yellow spot in each eye of an infant closely resembling those of embolism.
Trans. Ophthal. Soc. U.K. 1884, 4 : p. 158-159.

158. TAY W.
A fourth instance of symmetrical changes in the yellow-spot region of an infant, closely resembling those of embolism.
Trans. Ophthal. Soc. U.K. 1892, 12 : p. 125-126.

159. TERRY R. D., KOREY S. R.
Membranous cytoplasmic granules in infantile amaurotic idiocy.
Nature (London) 1960, 188 : p. 1000-1002.

160. TERRY R. D., KOREY S. R., WEISS M.
Electron microscopy of the cerebrum in Tay-Sachs' disease, p. 49-56 in *Cerebral sphingolipidoses,* ed. by Aronson S.M., Volk B. W. 1 Vol. 456 p. Academic Press. New York - London. 1962.

161. TERRY R.D.
The fine structure of lipidosis.
Bull. N-Y. Acad. Med. 1963, 39 : p. 606-609.

162. TERRY R.D., WEISS M.
Studies in Tay-Sachs disease. II) Ultrastructure of the cerebrum.
J. Neuropath. Exp. Neurol. 1963, 22 : p. 18-55.

163. TERRY R.D., WEISS M.
Studies in Tay-Sachs disease. IV Membranous cytoplasmic body. 2) Ultrastructure.
J. Neuropath. Exp. Neurol. 1963, 22 : p. 81-97.

164. TERRY R.D., KOREY S.R.
Studies in Tay-Sachs disease V) The membrane of the membranous cytoplasmic body.
J. Neuropath. Exp. Neurol. 1963, 22 : p. 98-104.

165. THIEBAUT F., WAITZ R., ROHMER F., BRINI A., ISRAEL L.
Un cas de forme juvénile de l'idiotie amaurotique type Spielmeyer - Vogt.
Rev. Neurol. 1954, 90 : p. 235-238.

166. THIEFFRY S., BERTRAND I., BARGETON E., EDGAR G.W.F., ARTHUIS M.
Idiotie amaurotique infantile avec altérations graves de la substance blanche.
Rev. Neurol. 1960, 102 : p. 130-152.

167. TINGEY A.
The results of glycolipid analysis in certain types of lipidosis and leucodystrophy.
J. Neurochem. 1959, 3 : p. 230-237.

168. TOURTELLOTTE W.W., ALLEN R.J., DEJONG R.N.
A study of lipids in cerebrospinal fluid (and serum) VII) In several sphingolipidoses (Tay-Sachs' disease metachromatic leucodystrophy, and Nieman-Pick disease).
p. 317-326 in *Cerebral sphingolipidoses.* ed. by Aronson S. M., Volk B. W. 1 Vol. 456 p. Academic Press. New York - London. 1962.

169. TURBAN H.
Thèse Méd. 21 p. Fribourg-Brisgau 1944.
Ueber einen Fall familiärer amaurotischer Idiotie vom Typ Tay-Sachs.

170. TUTHILL C. R.
Juvenile amaurotic idiocy. Marqued adventitial growth associated with skeletal malformation and tuberculomas.
Arch. Neurol. Psychiat. 1934, 32 : p. 198-209.

171. UCHIMURA Y., TOSHIMA Y., SEKIYA T.
Zur electronenmikroskopischen pathomorphologie der Hirnrinde bei Gargoylismus.
Acta Neuropath. 1965, 4 : p. 476-490.

172. UZMAN L. L.
Chemical nature of storage substance in gargoylism Hürler-Pfaundler's disease.
Arch. Path., 1955, 60 : p. 308-318.

173. VIDEBAEK A.
Niemann-Pick's disease. Acute and chronic type ?
Acta Paediat. (Stockholm) 1949, 37 : p. 95-116.

174. VOLK B. W.
Fructose-I-Phosphate aldolase deficiency in Tay-Sachs disease.
Amer. J. Med. 1964, 36 : p. 481-484.

175. VOLK B. W., WALLACE B. J., SCHNECK L., SAIFER A.
Late infantile amaurotic idiocy, ultramicroscopic and histochemical studies on a case.
Arch. Path. 1964, 78 : p. 483-500.

176. WADSWORTH O. F.
A case of congenital, zonular grayish-withe opacity around the fovea.
Trans. Amer Ophthal. Soc. 1887, 4 : p. 572-574.

177. WALLACE B. J., VOLK B. W., LAZARUS S. S.
Fine structural localization of acid phosphatase activity in neurons of Tay-Sachs disease.
J. Neuropath. Exp. Neurol. 1964, 23 : p. 676-691.

178. WALLACE B. J., LAZARUS S. S., SCHNECK L., VOLK B. W.
Some biochemical, histochemical and fine structural aspects of a case of late infantile Tay-Sachs' disease (Jansky-Bielschowsky type).
J. Neuropath. Exp. Neurol. 1965, 24 : p. 169.

179. WARREN L., FELSENFELD H.
The biosynthesis of sialic acids.
J. Biol. Chem. 1962, 237 : p. 1421-1431.

180. WILDI E.
Contribution à l'étude anatomopathologique et chimique de la maladie de Tay-Sachs.
Thèse Méd. Genève N° 1978. 39 p. Imprimerie centrale Genève. 1950.

181. WYBURN-MASON R.
On some anomalous forms of amaurotic idiocy and their bearing on the relationship of the various types.
Brit. J. Ophthal. 1943, 27 : p. 145-173 ; 193-207.

182. ZEMAN W., ALBERT M.
On the nature of the « stored » lipid substances in juvenile amaurotic idiocy (Batten-Spielmeyer-Vogt).
Ann. Histochim. 1963, 8 : p. 255-257.

TABLE DES MATIERES

Introduction 1

Rappel historique sur les idioties amaurotiques et les lipidoses neuroviscérales 2

Première partie :

Quelques notions sur les gangliosides du cerveau et des viscères chez le sujet normal 5

Deuxième Partie :

Les idioties amaurotiques infantiles avec atteinte viscérale 11

Chapitre 1

Le tableau habituel de la maladie de Tay-Sachs.. 13

Chapitre 2

L'idiotie amaurotique infantile tardive 29

Chapitre 3

L'idiotie amaurotique congénitale 30

Troisième Partie :

Les idioties amaurotiques infantiles avec atteinte viscérale 31

Chapitre 1

Observation personnelle 33

Chapitre 2

Les observations d'idiotie amaurotique infantile avec atteinte viscérale rapportées dans la littérature 60

Quatrième Partie :

Les rapports des idioties amaurotiques infantiles avec l'idiotie amaurotique juvénile et le gargoylisme 65

Conclusion 71

Bibliographie 73

Imprimerie MUH - LE ROUX, Strasbourg

Dépôt légal : 2e trimestre 1969 N° d'ordre : 33.147